

# التلوث البيئي والسموم

الديناميكية واستجابة الجهاز العصبي لهما



للدكتور عبد العزيز عفيفي

دار الفجر للنشر والتوزيع



# التلوث البيئي والسموم

الديناميكية وإستجابة الجهاز العصبي لهما

تأليف

أ.د فتحي عبد العزيز عفيفي

أستاذ كيمياء وسمية المبيدات

كلية الزراعة - جامعة عين شمس

دار الفجر للنشر والتوزيع

رقم الإيداع  
99 /13544  
الترقيم الدولي I.S.B.N.  
977- 5499 - 55 - 0

حقوق النشر  
الطبعة الأولى 2000  
جميع الحقوق محفوظة للناشر

دار الفجر للنشر والتوزيع  
4 شارع هاشم الأشقر - النهضة الجديدة - القاهرة  
تليفون : 2944119 ( 00202 )  
فاكس : 2944094 ( 00202 )

لا يجوز نشر أي جزء من الكتاب أو اختزان مادته بطريقة الاسترجاع أو نقله علي أي نحو أو بأي طريقة سواء كانت إلكترونية أو ميكانيكية أو بخلاف ذلك إلا بموافقة الناشر علي هذا كتابة ومقدما .



الباب الأول : المناطق التشريحية للجهاز العصبي و إستجابتها  
للسموم والملوثات البيئية . ٥

الباب الثاني : إستجابة الجهاز العصبي غير تام النمو للسموم  
والملوثات البيئية . ٣٧

الباب الثالث : الخلية العصبية و الإستجابة العامة للسموم  
والملوثات البيئية (السمية التركيبية). ٤٥

الباب الرابع : السموم المؤثرة علي قنوات الأيونات . ٨١

الباب الخامس: السموم النازعة للميلين والسمية العصبية  
المتأخرة . ٩٣

الباب السادس : السموم والملوثات البيئية و النقل الشبكي . ١٠٩

الباب السابع : السموم والملوثات البيئية المسببة لإحتلال  
ذبول الخلايا العصبية . ١٢١

الباب الثامن : السموم المؤثرة علي الوصلة العصبية  
العضلية للأعصاب الحركية . ١٢٧

الباب التاسع : إنتقال السائل العصبي والسموم والملوثات  
البيئية المؤثرة عليه . ١٣٣

الباب العاشر : طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين وإستجابته

- الباب الحادي عشر: إنزيم الأسيتيل كولين إستيريز والسموم  
الفسفورية العضوية وآلية فعلها وإستجابة  
الجهاز العصبي لها . ١٨٣

- الباب الثاني عشر : مثبطات الإنزيم العكسية والغير عكسية  
وحركية تنشيط الإنزيم . ٢٥٩

- الباب الثالث عشر: التنشيط وإستعادة نشاط الإنزيم بالمنشطات . ٢٩٣

- الباب الرابع عشر: تمثيل السموم الفسفورية العضوية. ٣٠٣

- الباب الخامس عشر: السموم الكرباماتية العضوية وطريقة  
فعلها وإستجابة الجهاز العصبي لها . ٣٢١

- الباب السادس عشر: العوامل المؤثرة علي معدلات الكريمة. ٣٥٩

- الباب السابع عشر : السموم والملوثات الهيدروكربونية العضوية  
الكلورونية وآلية فعلها وإستجابة الجهاز  
العصبي لها . ٣٧٧

- الباب الثامن عشر : السموم الطبيعية وآلية فعلها واستجابة  
الجهاز العصبي لها. ٤٤٧

- المصطلحات ٤٨٥

- المراجع ٤٩٩

## مقدمة

أغلب السموم و الملوثات البيئية و الأخرى أن مبيدات الآفات تقتل استنادا إلى تأثيراتها على الجهاز العصبي ويكمن السبب في الحساسية الخاصة بالجهاز العصبي كجزء من الجسم يظهر التقييم والتأثير الأكبر للتلف الغير عكسي ( Irreversible damage ) كنتيجة منطقية لإعاقة الانتقال السوي ( Even transient block ) فهو المتحكم في سلوك الكائن الحي كما يرتبط بالأنشطة المختلفة لأعضاء الجسم ومواطن الإحساس المباشر ( اللمسي ) والغير مباشر ( سمعي و شمي ) بينما السموم الأخرى و التي لا يكون المخ أو الجهاز العصبي المركزي هو هدفها الأولى المستهدف فينتج تأثيرها الجوهري عليه مثل أول أكسيد الكربون و الذي يعترض ويعوق سعة الدم في حمل أكسجين ( Block the oxygen carrying capacity ) فيتلف المخ لحرمانه من احتياجاته للأكسجين .

والكثير من جزيئات السموم تعمل مباشرة على أجزاء متخصصة من الجهاز العصبي المركزي والسبب يكمن في حقيقة عدم قدرته على تحمل اضطراب سريع وجيز ( Brief interruption ) سواء أكان عليه مباشرة أو على أنسجة حساسة أخرى كالقلب والرتتين و التي لها دورها الحيوي في صيانة الوظيفة العصبية للجهاز العصبي .

وكما سيتضح بعد يتكون الجهاز العصبي من شبكة متصلة من الألياف ( Net fibers ) متداخلة مع بعضها وفي نفس الوقت متداخل مع خلايا أنسجة أعضاء أخرى كالعضلات والمستقبلات الحسية ( Sensory receptors ) فهو متداخل أو اتصال وليس تلامس فعلى حيث تتقدم به في مساحة ما أو فجوة بها حيث لا يوجد اتصال بينها وبين الأغشية أو الميتوبلازم بها حيث يكون هذا الاتصال كما سيتضح بعد نتيجة انتقال إشارات كهربية : سيال عصبي ( Neural impulses ) عبر طول الغشاء المغلف لليفة العصبية ( المحور العصبي ) عن طريق انتشاره من خلية لأخرى ( Propagation ) سواء أكان بين خليتين عصبيتين أو بين خلية عصبية وأخرى عضلية و ذلك خلال وسيط كيميائي

ناقل (Transmission chemical mediator) وهو مادة عضوية ترتبط بالمستقبل في الخلية المجاورة المستعدة لإستقبال الإستجابة فهي عملية نقل كيميائية و ليست سلبية (Not passive conduction) ولكنها تصاحبها زيادة في الحرارة و إستهلاك للأكسجين خاصة في فترة الراحة التي تعقب مرور السيل العصبي. وللجسم آليات قوية للدفاع عن الجهاز العصبي بصفة خاصة وعن الجسم بصفة عامة والتي تشمل الإنهيار التمثيلي : (Metabolic degradation) ووسائل الإخراج المختلفة : (Excretion pathways) و التي تجعل ظهور تأثيرها الوجيز السريع صعب . وقبل البدء في إيضاح تأثيره بالسموم البيئية المختلفة ودرجة استجابته لها يجب الإلمام بفكرة مبسطة وموجزة ومقارنة عن الجهاز العصبي في اللافقاريات والفقرات و التي تتعرض للسموم و الملوثات البيئية عن طريق الخطأ الغير متعمد في حين أن السموم المختلفة (كالمبيدات بجميع أنواعها) مخلقة من أجل مكافحة الكائنات المستهدفة ( كالأفات المختلفة : حشرية و حيوانية و فطرية و بكتيرية و فيروسية و حشائشية ) في نفس الوقت تلعب دورها في تلوث مكونات النظام البيئي (Environmental System Components) . ومن الأهمية بمكان الأخذ في الاعتبار في هذا الصدد أن الاختلافات المتفاوتة بين سلوك الكائنات المختلفة تعزى أساسا إلى التركيب المعقد للجهاز العصبي المركزي وليس إلى تفاوت درجة وشدة وكيفية إستجابة الخلايا العصبية والمرتبطة بمدى ما تنتجه التوصيلات العصبية عند مناطق الشبك العصبية والشق التشابكي (Synapses and synaptic cleft)

و نظراً لما تعانيه المكتبة العربية من نقص واضح و ملموس في الكتب العلمية باللغة العربية و نقصاً أكثر وضوحاً في الكتب العلمية في هذا المجال فقد رأي أن يغطي هذا النص وبشكل واف ليكون مرجعاً لليوم و غدا . و الله تسأل أن يكون جهداً و إضافة ينتفع بها في هذا المجال

و الله ولي التوفيق

المؤلف

## الباب الأول

المناطق التشريحية للجهاز العصبي  
وإستجابتها للسموم والملوثات البيئية



## المناطق التشريحية للجهاز العصبي

يتكون الجهاز العصبي من :

١- الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System : CNS) :

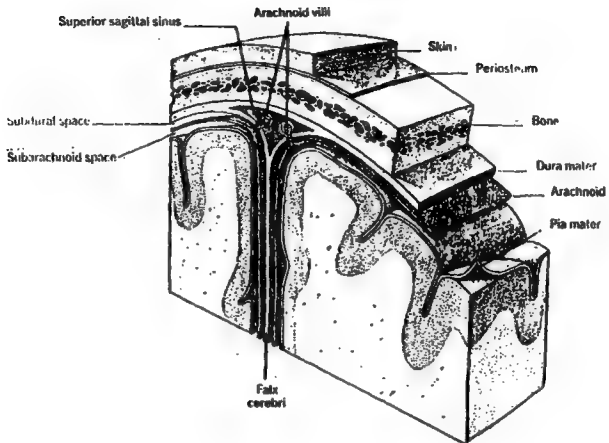
ويتكون من العديد من الخلايا العصبية تتصل ببعضها بالتفرعات الشجرية (الشبك العصبية) ويتضمن:

١-١- المخ (Brain) :

يتم حماية المخ من الإصابات الميكانيكية وغيرها بواسطة الجمجمة (skull: back bone) وبعض الأغشية كالحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) في الجهاز العصبي المركزي شكل رقم (١-١) وكذلك الحاجز الدموي العصبي (Blood Nervous Barrier : BNB) بالجهاز العصب الطرفي حيث تتقارب الخلايا بشدة من بعضها كذلك خلايا الإندوسليال ذات الأوعية الدقيقة (micro pinocytotic) فلا تتدفق الجزيئات الكبيرة ولطالما أن نفاذية الأغشية العصبية منخفضة للمواد القطبية والمواد ذات الوزن الجزيئي العالي فمن هنا تتمكن فقط المواد الكيميائية اللبيوفيلية أن تعبر الحاجز الدموي المخي وتتدفق لأنسجة المخ هذا بجانب خاصية النفاذية الاختيارية (Selective permeability) والتي تسمح للجلكوز وبعض المواد الغذائية الأساسية بأخذها وإخراج نواتج فضلاتها حيث الإمداد الدائم والمستمر للأكسجين والجلكوز عمليات أساسية للجهاز العصبي المركزي.

ويلاحظ أن الحاجز الدموي المخي غير واضح في كل المناطق حيث تتأثر بعض مناطق المخ والغير محمية بالحاجز كمنطقة تحت سرير المخ : تحت المهاد : الهيبوثالاماس (Hypothalamus) بالجولتانات وعدد من تركيبات المواد الغريبة (Xenobiotics) كالكيماويات والسوموم و الملوثات البيئية .

ومما سبق يتضح أن الجهاز العصبي المركزي أكثر حماية من الجهاز العصبي الطرفي وهنا تكون التأثيرات السامة العصبية (Neurotoxic effects) سريعة الظهور والتعبير عن نفسها بالجهاز العصبي الطرفي عن الجهاز العصبي المركزي كما في حالة مركب (Cytostatic adriamycin) .



شكل رقم (١-١) : رسم تخطيطي يبين الأغشية المحيطة بالمخ



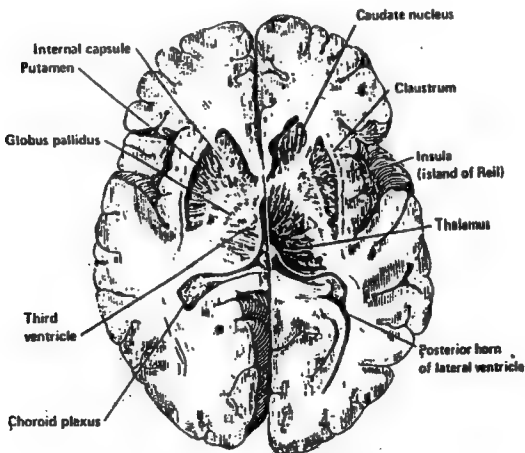
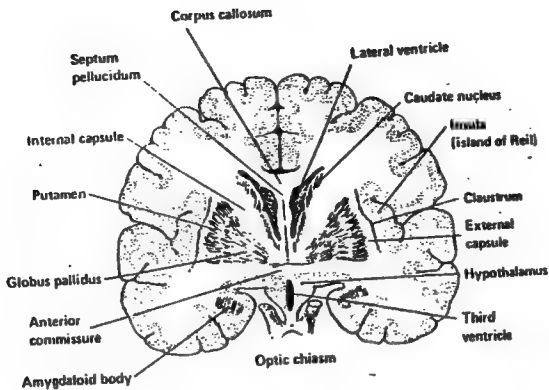
ويوضح الرسم التخطيطي السابق المساحات التخطيطية لتركيب المخ ذات السمية الاختيارية حيث يمثل المخ الجزء الأكبر والأعظم من الجهاز العصبي .

وكما سبق يفترض أن المخ يحاط بعائق افتراضي وظيفي لحماية المخ من وصول جزيئات المواد الغريبة له حيث لوحظ أن جزيئات السموم عالية التأين (Highly ionized) والقطبية (Polar) لا تتمكن من التخلل والوصول إليه رغم وصول مثل هذه الجزيئات للعديد من أنسجة أعضاء الجسم المختلفة كالكلبد والكلى والعضلات . بينما المواد المهدنة و السهلة الذوبان في الدهون (Soluble in lipid) والغير قطبية تصل للمخ بسهولة وكان هذا العائق الدموي المخي غير موجود مما أدى لإجراء الكثير من البحوث و الدراسة التي تناولت تركيبه التشريحي فالغالبية للعظمى من الخلايا القليلة النوع المكونة له هي خلايا عصبية (Neurons) حيث تتصل كل خلية عصبية بالعديد من الخلايا الأخرى و التي تصل بالمئات و تحول دون وصول مثل جزيئات هذه السموم أو تحد من درجة وصولها للدورة الدموية لفرغ المخ الوسطى .

وباستخدام الميكروسكوب الإلكتروني (Electronic microscope) وتطوير التقنية الهستوكيميائية (Histochemical technology) أمكن تحليل ذلك بما يلي:

أ- وجود خلايا الجليا (Glia) بالشعيرات الدموية المنتشرة بالعائق الدموي المخي بحيث يوجد في بطانتها الخلوية زوائد تحجز وتمنع اقتراب جزيئات مثل هذه السموم من أماكن عديدة بالمخ بينما الأماكن التي لا توجد بها خلايا الجليا مثل النتوء الوسطى للمخيخ (Median eminona) وتحت المهاد أو تحت السرير (Hypo thalamus) والبطين الرابع (Postema of 4 Th ventricle) تمر منها جزيئات هذه السموم بسهولة دون أن تحجز ، شكل رقم (١-٢) .

ب- تتصل الشعيرات الدموية المحتوية على خلايا الجليا ببعضها عن طريق أنسجة (Zonal occuludents) مكونة حويصلات وتقاطعات محكمة في السيتوبلازم تسمح بعبور الجزيئات الصغيرة الحجم ولا تسمح بمرور جزيئات المواد الغذائية كبيرة الحجم من حيث الوزن الجزيئي وتحتوى



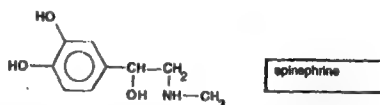
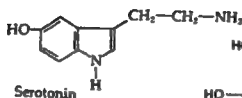
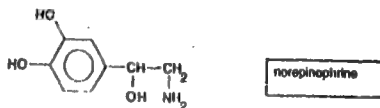
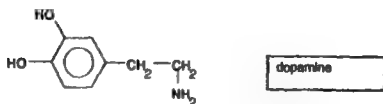
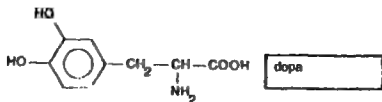
شكل رقم (٢-١) : تخطيط لقطاع رأسي و أفقي في المخ

هذه التقاطعات ( الحويصلات ) على تقوب بأغشيتها الخلوية لوحظت أثناء الحالات المرضية للجهاز العصبي كاستسقاء المخ نتيجة تعرضه للكيماويات والمواد السامة و الملوثات البيئية أو المواد المشعة أو لنقص الدم الواصل للمخ حيث تمر منها جزيئات السموم المرتبطة بالجزيئات الكبيرة ( Macro molecules ) كجزيئات البروتين .

ج- يتكون الفراغ الخارجي بين الغشاء الفاصل بين الخلايا المبطنية والخلايا العصبية من بروتينات مخاطية ليفيه ( fibular muco protein ) له صفات تمكنه من العمل كمنخل ينظم التدفق الكهرواسموزي ( Electro osmotic ) للماء و الجزيئات الغذائية وتمنع مرور الجزيئات الأخرى .

د- لا تؤثر المواد السامة المخترقة لأنسجة المخ بنفس الدرجة في كل أنواع الخلايا العصبية الثلاثة لتفاوت درجة حساسيتها مما يعكس الاختلاف الفردي في التركيب الكيميائي للخلايا كذلك الاختلاف الفردي في درجة تغذيتها الدموية .

وقد تكون بعض هذه الاختلافات ناتجة عن المتطلبات الوظيفية للخلايا ، فالأحماض الأمينية المنبهة له ربما تسبب ضرر للخلايا العصبية بالمخ عن طريق زيادة التنبيه و الإرهاق الناتج عن زيادة التمثل الغذائي حيث توجد تركيزات عالية في مسارات مختلفة من المخ والمخيخ والتكوين الشبكي والعقد القاعدية والجهاز الليمفاوي من الإبينفرين ( Epinephrine ) و السيروتونين ( Serotonine ) و الأسيتيل كولين ( Acetyl choline ) و الدوبامين ( Dopamine ) ولكن مازال التقييم الإختياري ليس بالكفاءة التي تسمح بتعمق البحث في دور المخ ومستوى الأمنيات في الوظائف المتخصصة المختلفة.



هـ- الخلايا الكبيرة بمنطقة قشرة المخ (Cerebral cortex) و خلايا المنطقة الهرمية (Pyramidal cells) و خلايا بكنجج (Picking cells) بالنص المخي والخلايا الحركية (Motor cells) في القرن البطني (Ventral horn of Spinal cord) للنخاع الشوكي بها نواة كبيرة غير عادية وحمض ديزوكسي نيوكليك (DNA) في شكل إيوكروماتين (المستول عن التناسخ) عادة ما يكون لها العديد من النويات و التي تشير إلى نشاط ميتابوليزمي عالي في عمليات الهدم والبناء و بالتالي زيادة القابلية لحدوث ضرر ناتج عن نقص أكسجين أو إنعدامه: أنوكسيا (Anoxia) في حالة النشاط الوظيفي للخلايا كما في الصرع التشنجي (Epileptic convulsions) يدمر هذه الخلايا.

وبصفة عامة فالضرر الذي يصيب واحد أو أكثر من مناطق الجهاز العصبي يتحقق من جراء التعرض للسموم بواسطة :

- سهولة إختراق الخلايا من خلال عوائقها.
- نقص أو إنعدام الأكسجين الواصل للخلية (Anoxia) سواء نتيجة إختلاف تتدفق الدم أو للاحتياجات الحيوية المختلفة .
- الحساسية الفردية للخلية نتيجة الإختلاف الكيماوي و النوعي و الكمي بمركبات الخلية.

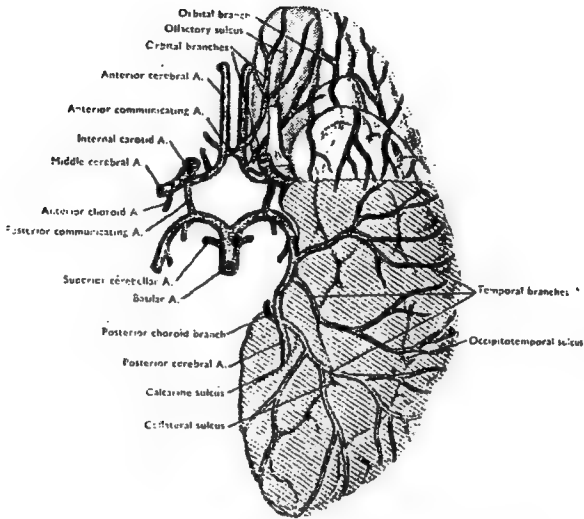
و- الشعيرات الدموية الدقيقة المخية ليست متقبلة ( Porous ) كما بخلايا الأنسجة الأخرى :

فأنزيم الميكرو بير أوكسيديز (Micro peroxidase) والبالغ وزنة الجزيئي ١٨٠٠ دالتون ينتقل خلال الأنسجة الأخرى ولا يتمكن من الانتقال خلال الشعيرات الدموية للمخ ، شكل رقم (١-٣) .

ومن هنا يمكن القول بأن للمخ آلية أخرى للحصول على إحتياجاته الغذائية كالكربوهيدرات والأحماض الأمينية و التي تعتمد على آلية انتقال دموي خاص بالمخ ( وسبق شرحها لانتقال الهكسوز و الأحماض الكربوكسيلية و الأمينية و الأمينات و الأيونات غير العضوية ) وعلية تمنع دخول الجزيئات القطبية للمخ أو تؤخر دخولها .

وكل هذه الحقائق تشير بأن أغلب السموم و إن لم يكن كلها تستبعد من أنسجة المخ فإنه على الأقل يعاق تلامعها مع الأنسجة الحساسة .

ومن الشيق الغائي ( telcological ) أن الأنظمة الفسيولوجية الضرورية للبناء تمتلك مثل هذه الصفات التركيبية الواقية كأغشية المعى بالكائنات الحية المتطورة والمشيمة (Placenta) و أغشية المخ والعائق الدموي للمخي .



شكل رقم (١-٣) : التغذية الدموية للمخ

وعلى فلتقهم السمية البيوكيميائية للجهاز العصبي المركزي فمن الضروري معرفة متى يمكن لجزيء السم أن يمر خلال هذه العوائق أو متى يحدث تغيير أو تدمير به أو كنتيجة لحوادث ثانوية ، فالعديد من التغيرات قد تعمل حول هذه الحالات.

والجزيئات الكبيرة كالليبيدات و البروتينات غالبا لا تخترق أو تؤخذ بشدة وبالتالي سوف يهضم الجسم البروتيني بالأنسجة الطرفية حتى بالتركيزات الكافية منها ، أما الجزيئات القطبية فتستبعد طبيعيا لأن العائق الدموي المخي غشاء ذو طبيعة محبة للدهون وبدرجة كبيرة لذا فالمواد الغير

قطبية أو الجزيئات الذائبة في الدهون تتخلل وتنفذ وتصل للمخ بسهولة وتكون جاهزة له ، مقارنة بالجزيئات و الأيونات غير العضوية للزئبق مثلاً (In organic mercury) ، فعند إنفراد الزئبق الغير عضوي من مركبات الزئبق العضوية بفعل ميكروبي مثلاً ثم يؤخذ ( تتناول) الأسماك عبر السلاسل الغذائية (Food chains) وكما يحدث عرضياً (mina mata) و الذي يلغى وظائف المخ (CNS - Dysfunction) والنتيجة عن التغيرات العصبية الدائمة ثم الموت . ولنفس هذه الأسباب فعند تصميم عقار جديد ( مركب جديد ) فيجب مراعاة شحنة وتركيز أيون الهيدروجين الفسيولوجي للمنطقة التي يعمل فيها و بها هذا الدواء : إختيارية المعاملة والمركب التي تخفض فعلة على الجهاز العصبي المركزي . وقد تمكن أجهزة النقل المتخصصة مرور بعض جزيئات السموم المماثلة لمماكنات تركيبية (Analogous) أخرى لمواد فسيولوجية للمخ بتمريرها أو تقويتها (By-pass) للحاجز الدموي المخي من خلال الفتحات أو مناطق الضعف (Supra ependymal) .

## ١-٢- الحبل الشوكي ( Spinal cord ) :

وهو حبل أسطواناني طويل يمتد داخل العمود الفقري وتخرج منه إحدى وثلاثون زوجا من الأعصاب الشوكية (spinal nerves) تنقل الرسائل العصبية من المخ لأجزاء الجسم ( والعكس يكون عن طريق الألياف المنتشرة به ) ومن هنا ينتقل عدد لا نهائي من الرسائل : النبضات : السيالات العصبية (Nerve impulses) العصبية والحركية ، شكل رقم (١-٤) .

ويغلف الحبل العصبي بثلاث أغلفة تقوم بتثبيتته فسي مكانه و توفير الحماية له من الصدمات المفاجئة و هذه الأغلفة من الداخل للخارج :

١. الأم الحاقية ( Pia matter ) : وهي الطبقة الداخلية الرقيقة و الملاصقة تماما لسطح المخ في ارتفاعه و انخفاضه و هي غشاء رقيق من نسيج ضام يحيط بالمخ والحبل الشوكي و غنى بالأوعية الدموية .

٢. الأم العنكبوتية (Arachnoid matter) : طبقة رقيقة شفافة من نسيج ضام كغلاف وسطى يوجد به سائل مصللي يملأ الفراغ بين الأم الحنون والعنكبوتية يربط سطحيهما و يسمح بحرية حركة المخ مع غشائيه .

٣. الأم الجافية (Dura matter): وهي الغشاء الخارجي الصلب وهي

نسيج ضام ليفي كثيف محيط بالمخ والنخاع الشوكي .

٤. المادة الرمادية (Grey matter): وتلي الأم الجافية وتأخذ شكل الفراشة

في المقطع العرضي ويوجد بها بروز ظهري بكل جانب

(Posterior Grey column) . كما يوجد بها بروز بطني بكل جانب

(Anterior Grey column) كما يوجد قرن بطني (Internal horn)

تتوسطه قناة مركزية و يحيط بها شريط من ألياف مستعرضة

(الوصلة) إحداهما بالجهة الظهرية وتسمى بالوصلة الظهرية

(Dorsal commissar) والأخرى بالجهة البطنية وتسمى

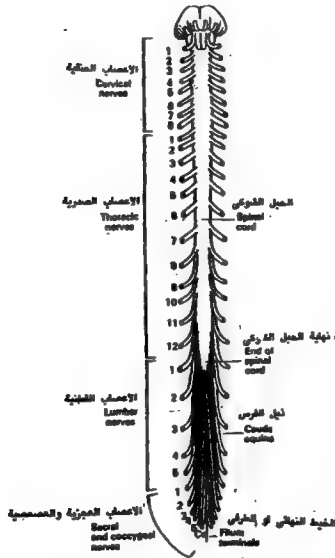
بالوصلة البطنية (Ventral commissar) يوجد بها أجسام الخلايا

العصبية وتخرج منها الزوائد الشجرية (Dendrite) ويربطها



الغراء العصبي (Neuroglia) مثل:

- أ- خلايا الأستروسيت الليفية ( fiber astrocyte )
- ب- خلايا الأستروسيت البروتوبلازمية ( Protoplasmic astrocyte )
- ج- خلايا الأوليغودنדרوليا (Oligodendroglia)
- د- خلايا الميكروجليا المغزلية ( Micro glia )



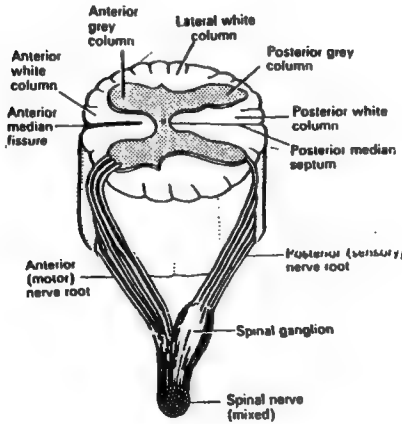
شكل رقم (٤-١): الأعصاب الشوكية وأماكن خروجها من الحبل الشوكي

والجدول التالي رقم (١-١) يبين كلا من الأعراض الناشئة عن تأثير الجهاز العصبي المركزي أو تنبيه الجهاز العصبي: الفعل النيكوتيني (Nicotinic action) لحدوث تثبيط بمناطق الاتصال العصبي العضلي وعقد الجهاز الباراسمبثاوي أو تنبيه المستقبلات المسكرية: الفعل المسكريني (Muscarinic action) لحدوث تثبيط بمناطق الاتصال العصبي العضلي الباراسمبثاوي .

جدول رقم (١-١) : الأعراض الناشئة عن الجهاز العصبي المركزي :

أعراض ناشئة عن تأثير الجهاز العصبي المركزي	أعراض ناشئة بالفعل النيكوتيني	أعراض ناشئة بالفعل المسكريني
<p>إثارة زائدة Excitation رجفات Tremors فقد الإحساس No-sense زيادة إفراز العرق Sweating زيادة إفراز اللعاب Salivation تشنج عضلي Muscle شلل إرخالي relaxation Flaccid paralysis (التشنج الفلابل الميليني للحمور (demyelination) شلل الأطراف الأمامية ثم الخلفية مرحلة التمدد Prolongation شلل كامل الموت</p>	<p>تشنج الألياف العضلية تشنج عضلي twitching شلل بالعضلات muscle Muscular paralysis شلل بعضلات التنفس Respiratory muscular paralysis صعوبة بالتنفس (صوت هداد) Wheezing فشل عملية التنفس Respiratory failure والموت Death لفشل التنفس أبونتات الماغتميلوم و الأوكسيمات</p>	<p>نشاط زائد بالجهاز الهضمي Hyperactivity of gastrointestinal sys. التشنج العضلة العاصرة بالقناة الهضمية إسهال شديد Diarrhea اتساع عضلات المثانة والبول Oliguria (urination) رؤية غير واضحة (melosis) لاقباض عضلة العين pupillar stimulation تدميع Lachrymation هبوط ضربات القلب بعد سرعتها وإفرازات الغضنط لأنساع الأوعية إفرازات الغضنط الهوائية وزيادة إفرازها بالأدوية لتقليل تأثير الأمينات كولين أو بالأدوية</p>
العلاج: تضاد بالأدوية		

ويبدو قطاع الحبل الشوكي بحالة الطبيعية ( قبل التعرض للسموم ) كما في الشكل رقم (١-٥) حيث تجويف القناة المركزية ( Central canal lumen ) منتظم ومحاط بخلايا منتظمة من العقد العصبية (Regulatory scattered ganglionic cells) وعادية (normal tract) . أما بعد التعرض للسموم فتظهر فجوات كبيرة غير منتظمة بجانب تحطيم الغشاء الميليني للنخاع (Demyelatic : degeneration of myelin sheath) وتقيم لون أنويه خلايا العقد (Nuclei of ganglia cells) أما السيتوبلازم فهو غير محبب.



شكل رقم (١-٥): قطاع عرضي في ا. بل الشوكي و كيفية اتصال المادة

الرمادية بالأعصاب

ولبعض مناطق المخ كيميائية حيوية تكون أكثر عرضي للمسموم التي توجد بالدم بصورة مباشرة وبعض المناطق الأخرى تتأثر بصورة غير مباشرة ناتجة مثلا عن مرض تليف الكبد الكحولي (Hepatic elcoholopathy) والذي يبدأ باختلال الخطوة (Ataxia) وتصلب العضلات (Muscle rigidity) ورعشها (Tremor) وتغيرات عضلية وعقلية وعدم ثبات عاطفي (Cmotiory) وضعف الذاكرة (Dementia) لفقد بعض خلايا الأسيتوسيت بالعقد العصبية القاعدية والقشرة المخية والمخ ، حيث زيادة شدة المرض تؤدي لزيادة الأمونيا في البلازما لعدة أضعاف ، ومن أمثلة هذه المواد الكيميائية ما يلي:

#### ١-ميثيونين سلفوكسيميك (Methionine sulfoximic) :

حيث تسبب تلف غلاف الميلين وعرقلة تخليق الجلوتامين أنزيميا فيؤدي للتسمم بالأمونيا المتركمة تتركبها وبزيادة تراكمها تسبب التشنج بعد ساعات.

#### ٢-الجلوتامات (Glutamate) :

تقوم تحت المهاد:الهيبوثالامس (Hypothalamic) و التي تقوم بوظائف لإيرادية و حشوية كتتظيم حرارة الجسم و المحافظة علي ثباتها و كذلك تنظيم مستوي الماء بالجسم من خلال إفرازها لهرمون مضاد لإدرار البول (ADH) يحث الكلي علي امتصاص الماء و أيضا تنظيم وزن الجسم استثارة الشهية لتناول الطعام كما أنه ينظم عمل الفص الأمامي للغدة النخامية و المسيطرة و المتحكمة في عمل كثير من الغدد الأخرى و كذلك الهرمون القابض للرحم و الغدد الحويصلية الثديية المفروزة للبن . أما سيطرته علي المراكز السفلية في جذع المخ و المتحكمة في سرعة ضربات القلب و ضغط الدم و التنفس و حركة المعدة و الأمعاء و إفرازاتها الهاضمة . و تسبب إصابة تحت سرير المخ : تحت المهاد تحلل نواة (Geniculata) وانهيالها و كذلك تلف في نواة ( Cuadate ) .

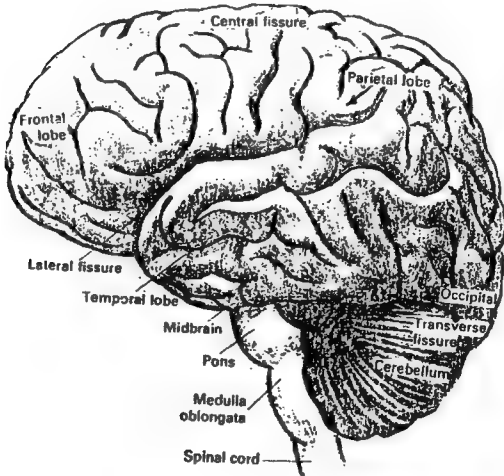
وتكون آلية فعلها (Mode of action) عن طريقة حالة ثابتة من الكهربية السالبة مع نفاذ محتوى الطاقة وعدم التوازن الأيوني و تكون الخلية العصبية والزوائد أكثر تأثرا.

### ٣- بيريثيامين (Pyriethamine) :

يسبب نقص الثيامين تلف الجسم الندي و يصحبه نقص في نشاط إنزيم  
ترانس كينولاز (Trans kinolase)

### ٤- مركب الددت (DDT) :

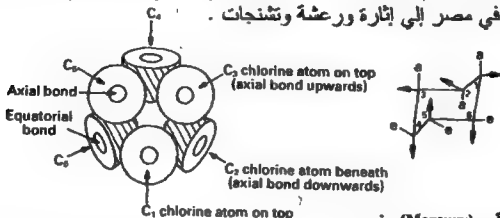
يؤدي التعرض المزمن لمركب الددت إلى ظهور تغيرات في خلايا القرن  
الأمامي (Anterior horn) والمخيخ (Cerebellum) ، شكل رقم (٦-١) فيظهر  
بها تغيرات مع فقد خلايا بيركنج (Perking) مما يؤدي لرعدة وعدم توافق  
عضلي ونقص بالعضلة .



شكل رقم (٦-١) : رسم تخطيطي يوضح تركيب المخ

##### ٥- اللندين (γ-isomer of Hexa Chloro cyclo Hexane : HCH :Lindane)

يؤدى التعرض إلى مركب اللندين وهو إحدى مركبات السيكلوداينات و كان يسمى بسماس كلوريد البنزين (Benzene Hexa Chloride : BHC) التي أنتشرو نطاق استخدامها و لفترة طويلة و بنطاق واسع على المستوي العالمي وخاصة في مصر إلى إثارة ورعدة وتشنجات .



##### ٦- الزئبق (Mercury)

يؤدى التعرض المزمن لتغيرات نفسية كما يترسب في كبسولة العين الأمامية مع رعدة خفيفة و اضطراب بالجهاز العصبي اللاإرادي كزيادة اللعب . ويخترق ميثيل الزئبق المخ ويستقر بخلايا بيركتج والخلايا المحببة بالمخ ويؤدى التسمم لضمور بعض أماكن موضعية بالقشرة (Focal atrophy) مع اضطراب حسي و اختلال الخطوة (Ataxia) ولعنة الكلام (Dysarthria) . كما يؤثر على الألياف الحسية أكثر من الألياف الحركية. كذلك يعرقل نفاذية الغشاء حيث يرتبط بمجاميع السلفهيدريل (SH) وهنا تتأثر الخلايا الصغيرة أكثر من الخلايا الكبيرة ربما لكبر نسبة الغشاء الميتوبلازمي .

##### ٧- ثيوجلوكوز الذهب (Gold thioglucose):

يؤدى لتكمير إختياري ببعض مجموعات خلايا الجهاز العصبي المركزي فيظهر الشلل لالتهاب الأعصاب الطرفية ونزع الميلين من خلايا شوان وبالمناطق التي يقل فيها العائق الدموي المخي كما بالفقران الغير مصابة بالسكر مما يوحى بمستقبلات جليكوزيدية في تحت المهاد (Sub-thalamus) و الضروري لترسيب الحديد في النواة مع الأخذ في الاعتبار أنه عقار مستخدم في علاج التهاب المفاصل و الجرعات الصغيرة منه تتركز في الليموسوم مع تورم المخ و باستمرار التعرض ينتشر خلال القشرة الداخلية بالمخ (Inner cerebral cortex)

## ٢- الجهاز العصبي الطرفي (Peripheral Nervous system : PNS) :

ويتكون الجهاز العصبي الطرفي (المحيطي) من :

١-٢- الأعصاب المخية (Cranial nerves) : وهي اثنتى عشرة زوج من الأعصاب وتخرج من السطح السفلي للمخ ، شكل رقم (١-٧) توزع أغلبها في منطقة الرأس و العنق باستثناء العصب العاشر :العصب الحائر (Vagus nerve) و الذي يمتد خلال تجويف الصدر و البطن و هي كما بالترتيب التالي :

١-العصب الشمي (Olfactory nerve) والخاص بحاسة الشم.

٢-العصب البصري (Optic nerve) والخاص بحاسة البصر.

٣-العصب الحركي العيني (Oculomotor nerve) والخاص بحركة العين.

٤-العصب البكري (Trochlear nerve) والخاص بحركة العين.

٥-العصب التوئمي الثلاثي (Tri geminal nerve) والخاص بتغذية جلد الوجه واللم واللسان والأنف والجيوب الأنفية وتغذي الأسنان و عضلات المضغ بأعصاب حسية.

٦-العصب المبعد (Abducent nerve) والخاص بحركة العين.

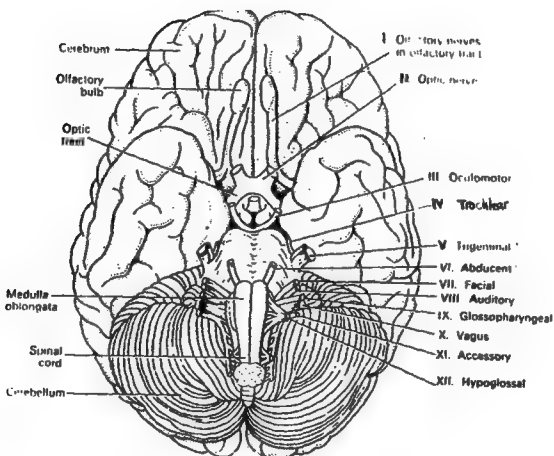
٧-العصب الوجهي (Facial nerve) و المغذي للعضلات الإرادية المتصلة بالوجه للتعبير عن المشاعر وحلمات التنوق بمقدمة اللسان و بعض الغدد اللعابية .

٨-العصب السمعي (Acoustic nerve) ويغذي الأذن الداخلية و يختص بحاسة السمع و الأثران .

٩-العصب اللسانى البلعومي (Glosso pharyngeal nerve) ويغذي حلمات التنوق بالجزء الخلفي من اللسان والغدد اللعابية النكفية و عضلات البلعوم .

١٠-العصب الحائر (Vagus nerve) ويغذي في الصدر : القلب ( يقلل سرعة نقات القلب ) والشعب الهوائية (يضيق الشعب الهوائية) و المعدة (فينشط حركتها وإفراز عصارتها) و الأمعاء الدقيقة (فينشط حركتها وإفراز عصارتها) و مقدمة القولون وإفراز العصارة المرارية .

- ١١-العصب الإضافي (Accessory nerve) و يغذي بعض عضلات العنق .  
 ١٢-العصب تحت اللساني (Hypoglossal nerve) و يغذي عضلات اللسان .



شكل رقم (٨-١) : أماكن خروج الأعصاب المخية من السطح السفلي للمخ



٢-٢- الأعصاب الشوكية ( Spinal nerves ) :  
وهي أحدي و ثلاثون زوجا من الأعصاب و تخرج من الحبل الشوكي و هي :

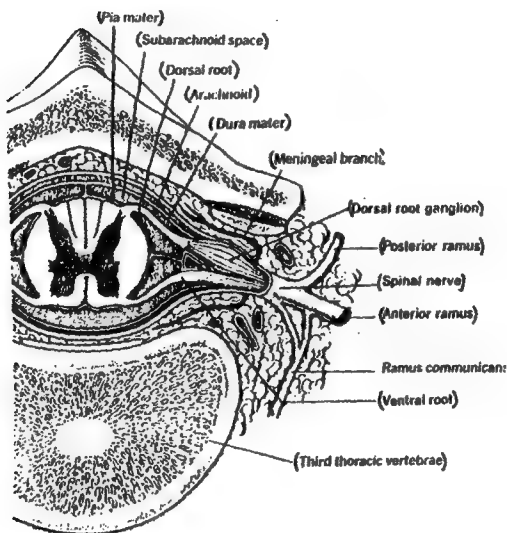
- ١- الأعصاب العنقية (Cervical nerves) عددها ثمانية أزواج تغذي منطقة العنق
- ٢- الأعصاب الصدرية (Thoracic nerves) وعددها اثني عشرة زوجا من الأعصاب و تغذي منطقة الصدر .
- ٣- الأعصاب القطنية (Lumber nerves) و عددها خمسة أزواج من الأعصاب و تغذي المنطقة القطنية.
- ٤- الأعصاب العجزية (Sacral nerves) و عددها خمسة أزواج من الأعصاب و تغذي المنطقة العجزية .
- ٥- الأعصاب العصعصية (Coccygeal nerves) وهي زوج واحد من الأعصاب.

وينبتق كل عصب من الأعصاب الشوكية من الحبل الشوكي من جذرين وهما ، شكل رقم (١-٨) :

الجذر الأمامي (Anterior root) : و يحتوي علي ألياف عصبية حركية صادرة (Efferent motor) تخرج من الحبل الشوكي .

الجذر الخلفي (Posterior root) : و يحتوي علي ألياف عصبية حسية واردة (Afferent sensory) تدخل إلي الحبل الشوكي و يحتوي الجذر الخلفي علي عقدة عصبية تسمى بالعقدة العصبية الظهرية خلاياها العصبية تمتد منها فروع إلي سطح الجسم أو إلي داخله لتتلامس مع المستقبلات الحسية بينما تمتد فروع منها

لداخل الحبل الشوكي حاملة السيالات  
العصبية (Nerve impulses) الواردة من  
المستقبلات الحسية.



شكل رقم (٨-١) : الجذور الأمامية و الخلفية المنبثقة من الحبل الشوكي  
و العقد العصبية الظهرية

و تتكون خمسة ضفائر عصبية من خلال تلامس فروع أعصاب معينة بالقرب من مناطق معينة وهي ، شكل رقم ( ١-٩ ) :

١-الضفيرة العنقية (Cervical plexus) و تغذي مناطق الجلد في الرأس و العنق و الصدر و بعض عضلات العنق و الحجاب الحاجز وتخرج من منبت الذراع .

٢-الضفيرة العضدية (Brachial plexus) و تغذي الذراع و مناطق الصدر و العنق وتخرج من منبت الذراع .

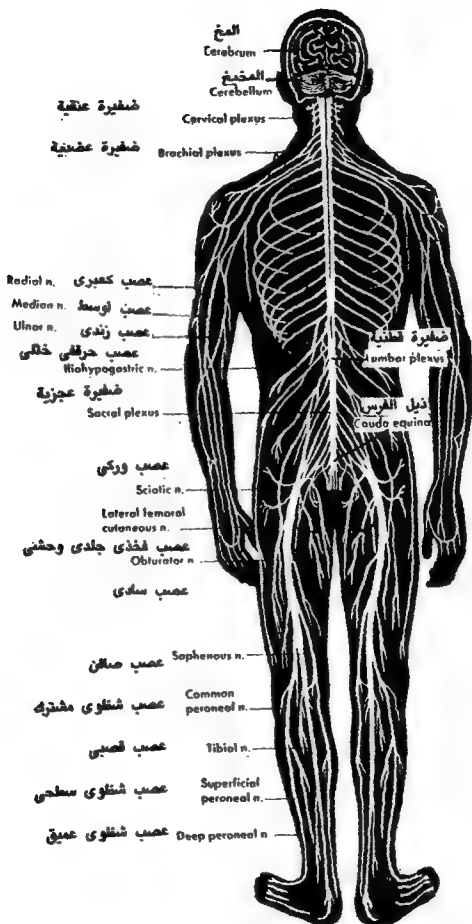
٣-الضفيرة القطنية (Lumbar plexus) وتغذي الجلد و العضلات السفلي من الجدار الأمامي للبطن و الأعضاء التناسلية الخارجية و بعض عضلات و مناطق الجلد في الساق و تثبت من منبت الساق .

٤-الضفيرة العجزية (Brachial plexus) و تغذي باقي الساق و الأرداف (Buttocks) و الجزء السفلي من الحوض : العجان (Perineum) و تثبت من منبت الساق .

٥-الضفيرة العصعصية (Coccygeal plexus) و تغذي عضلة الرفع الشرجية ( Levator ani) و مناطق من جلد العجان .

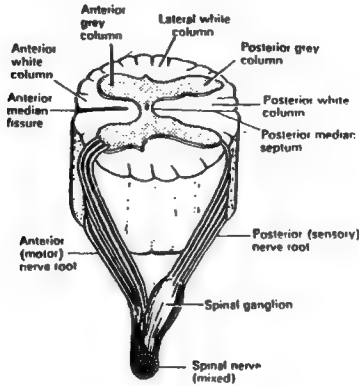
بينما ينقسم الجهاز العصبي وظيفيا من الناحية الفسيولوجية إلى :

١-جهاز عصبي طرفي إرادي (Somatic Peripheral Nervous System) :  
و وظيفته التحكم الحسي و يختص بحركة الكائن و تفاعله مع البيئة المحيطة و استجابته لمؤثراتها كتحريك أعضاء الجسم أثناء الجري و المشي والكلام و..... طبقا لتفكير و رغبات الإنسان و كما يترأى له .  
ويتكون من أعصاب منشأها خلايا القرن الأمامي المحركة (Motor anterior horn cells) في الحبل الشوكي ، شكل رقم (١-١٠) و تشمل :



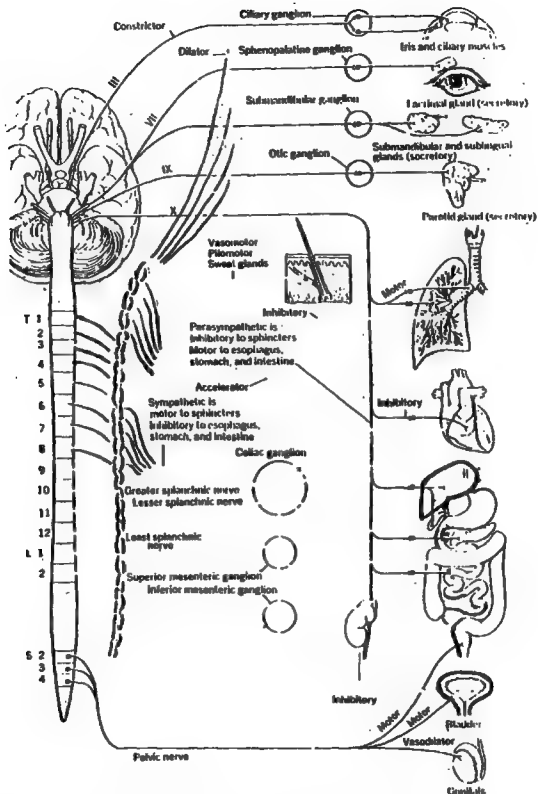
شكل رقم (١-١٠): الضفائر العصبية و المناطق المتغذية بها

- الألياف العصبية المحركة : المصدرة (Efferent nerve cells): و التي تنقل الإستجابة : الأوامر من المخ للغدد والعضلات الإرادية شكل رقم (١-١١)



شكل رقم (١-١٠): منشأ الأعصاب من خلايا القرن الأمامي المحركة بالحبل الشوكي

- لألياف العصبية الحسية : الموردة (Afferent nerve cells): و التي تنقل المعلومات كإحساس الكائن بالمؤثرات الخارجية من أعضاء الحس ونهايات العصب إلى الجهاز المركزي العصبي حيث تتأثر كثيرا بالسموم خاصة السموم البيروثرويدية ومركب الددت لتدخلها في وظيفتها وهو ما يقود لإتقباضات شديدة .



شكل رقم (١١-١) : الوظائف المختلفة والمتحكم فيها الجهاز العصبي  
الإرادي

## ٢-جهاز عصبي طرفي لاإرادي (Autonomic peripheral Nervous System):

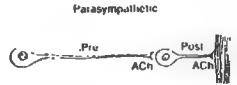
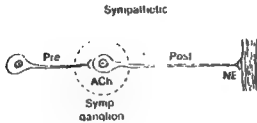
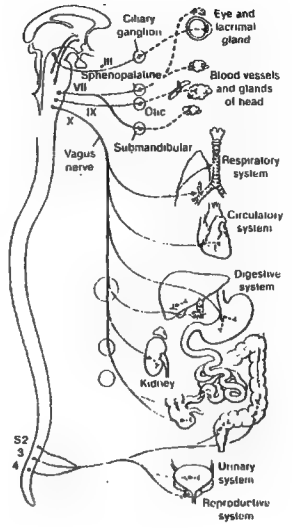
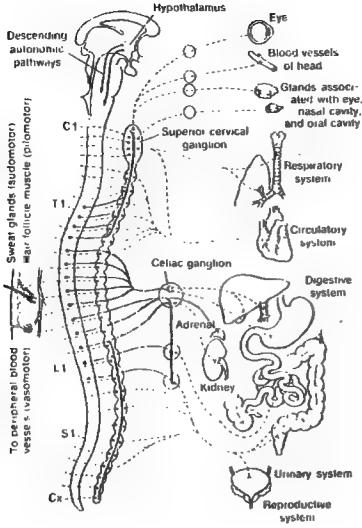
و وظيفته تختص بحركة العضلات المتصلة بالأجهزة والأعضاء الداخلية كالقلب والرئتين و الأوعية الدموية والكليتين ، شكل رقم (١-١٢).  
و يعمل هذا الجهاز بصورة تلقائية دون تدخل الإرادة فيه و إن تأثر بحالة الإنسان النفسية من أحاسيس ومشاعر حتى لا تستنفذ جزء كبير من طاقته العقلية و جهده الفكري .

وينقسم الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي إلى قسمين حيث يكون فعلهما متضاد لبعضهما وليس في مقدرة الكائن التحكم أو السيطرة عليهما وهما :

### ٢-١-جهاز عصبي طرفي لاإرادي سمبثاوي (Sympathetic Autonomic P.N.S)

وتخرج خلاياه (neurons) من المناطق الصدرية و القطنية (Lumbar) من الحبل الشوكي .  
ويمتاز :

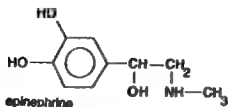
- أ- بكبر العقد العصبية المرتبة بسلسلة خارج الجهاز العصبي المركزي .
- ب- محاور العقد العصبية الخلفية (Post ganglion axons ) طويلة جدا و التي تزيد من سرعة ضربات القلب وتقلل من حركة ونشاط الجهاز الهضمي
- ج- مادة التوصيل أو الناقل الكيميائي الوسيط (Chemical mediator ) بالشبك العصبية الكولينية (Cholinergic) هو الأسيتيل كولين ( Acetyl Choline: A Ch ) وذلك عند اتصالها بالغدد العرقية عدا ذلك يكون الوسيط الكيميائي الناقل بالشبك الأدرينالية ( Adrenalgic ) هو الأدرينالين (Adrenaline) وهو ما يحدث عند انقباض العين و انقباض المثانة .



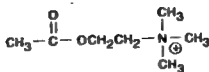
### شكل رقم (١-١٢) : الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي (autonomic P.N.S.)

حيث المسارات العصبية الباراسمبثوية الناشئة من الأقسام المخية و  
 المعززة تكون العقد العصبية (ganglia) قريبة من العضو الذي تغذية.  
 وصلات الخلايا السمبثوية خلال العقد بالجذع السمبثوي تنشأ من الأجزاء  
 الصدرية و البطنية بالحبل الشوكي





(Adrenaline) أدرينالين



(Acetyl choline : A.Ch.) أسيتيل كولين

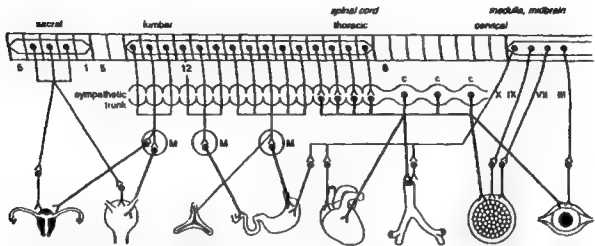
و ينشط الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي السيمبثاوي الأعضاء المتضمنة في العمليات المحتاج إليها لتنفيذ العمل الطبيعي (Physical work) والمعبّر عنها بثلاث حروف (fight : fear : flight : fff) فهي المهام الأساسية له. والنشاط العصبي السيمبثاوي منعكس فعند تنبيه الوظيفة القلبية مثلاً : كرونوتروبي (chronotropy : التردد frequency) وكذلك الاثتروبي (Energy : force = Inotropy) والتي تزيد من وظيفة الرئة فتؤدي لزيادة أخذ الأكسجين وبالتالي تزداد الدورة الدموية خلال العضلات الهيكلية (fight/الطيران/flight) كذلك يؤثر على خفض (depresses) النشاط الهضمي وتنشيط أفراد الإينيفرين (Epinephrine) من غدة الأدرينال. وبهذه الكيفية فإن الجهاز السيمبثاوي يحافظ ويصون الفعل السريع للاستجابات العصبية لتمتد أكثر لاستجابات هرمونية بطيئة ، شكل رقم (١-١٣) .

## ٢-٢- الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي الباراسيمبثاوي (Para sympathetic (Autonomic) P.N.S) :

ويظهر من الأقسام المخية والعجزية (Sacral) وهي العقد العصبية الخلفية (Post ganglionic nodes) وهي عقد صغيرة ومبعثرة بأماكن متفرقة من الجسم حيث الأعضاء المختلفة . وتؤدي لسرعة ضربات القلب وزيادة نشاط الجهاز الهضمي و انقباض العين و انبساط المثانة .

ونظام التوصيل بها كوليني (Cholinergic) ومادة التوصيل بها الأسيتيل كولين . ويلعب دورة أساساً خلال فترات الراحة (During rest) عندما تنبه أعضاء الهضم على سبيل المثال . أما التنبيه الزائد له نتيجة التعرض للسموم والملوثات العصبية (Neuro poisons & toxicant) فتسبب زيادة العرق (Sweating)

وسيلة الألعاب (Salivation) وخفض ضغط الدم .  
 ويلاحظ أن الاتصالات الكولونية (Cholinergic) بالفقرات ليست متماثلة  
 الاستجابة بالنسبة للسموم حيث تختلف من حيث طبيعة المستقبل (Receptors nature) فهي إما :



effects of the sympathetic and parasympathetic on:

uterine muscle	bladder	adrenal medulla	GI tract	heart	bronchi	salivary glands	eyes
contraction	destructor	release of epinephrine and norepinephrine	smooth muscle	decrease in sinus frequency	contraction of smooth muscles	increase in serous secretion	contraction of sphincter m. (miosis)
contraction (α)	relaxation (β)	effect of epinephrine and norepinephrine	relaxation (α, β)	decrease in contraction intensity	increase in bronchial secretion	increase in viscous secretion (α)	contraction of ciliary m. (myopia)
relaxation (β)	sphincter muscle	sphincter muscle	relaxation	decrease in AV impulse conduction	relaxation of smooth muscle (β)		contraction of dil. pupil. (α) (mydriasis)
	contraction (α)		contraction (α)				
	relaxation			increase in sinus frequency (β)			
				increase in contraction intensity (β)			
				increase in speed of impulse conduction (β)			

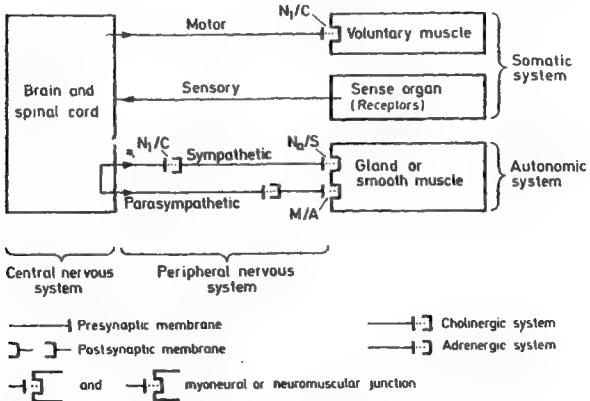
شكل رقم (١٣-١): التأثيرات السيمبثاوية والباراسيمبثاوية

### أ- مواقع كولونية تنبهه بالنيكوتين (Nicotine):

مثل الاتصالات العصبية العضلية والعقد الباراسمبثاوية وتسمى الأعراض الناتجة عنها بالأعراض النيكوتينية (Nicotinic symptoms) كانبساط العضلات (Muscle convulsions) والشلل (Paralysis) و (Fasciculation)

### ب- مواقع كولونية تنبهه بالمسكارين (Muscarine):

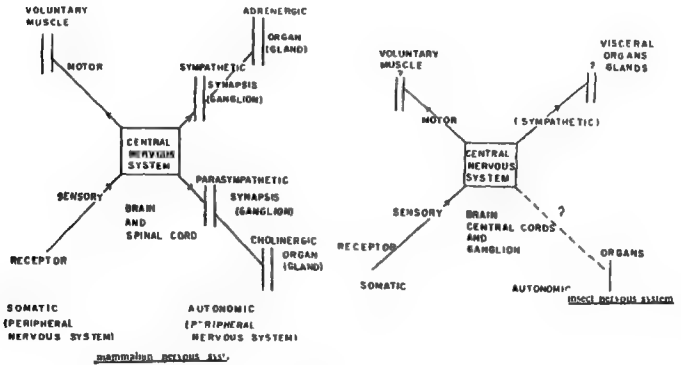
مثل الاتصال المصدر العصبي . وتسمى الأعراض الناتجة عنها بالأعراض المسكرنية (Muscarinic Symptoms) مثل التأثير على القلب و انقباض حدقة العين (Constriction of pupils : meiosis) والتبول وميوالة اللعاب والقيء (Vomiting) و الإسهال (Diarrhea) و زيادة الإفرازات في القناة التنفسية و التقلص الشعبي (Bronchospasm) : الأزمات (Asthma) وزرقة : سيانوسيس لنقص الأكسجين (Cyanosis & oxygen deficiency) .



N1/C Agonist nicotine Antagonist curare M/A Agonist muscarine Antagonist atropine  
N2/S Agonist noradrenaline Antagonist sympatholytics

شكل رقم (١٤-١) : رسم تخطيطي لمناطق النقل بالجهاز العصبي

أما الجهاز العصبي بالحشرات ومفصليات الأرجل فيختلف كثيراً في عدة نقاط . فلا توجد معلومات دقيقة عن الناقل العصبي اللاإرادي بالحشرات والمسمى غالباً بـ (Somatogastric) كما لا توجد إيضاحات بأتهما قسمان مقارنة بالثدييات . فالجهاز العصبي المركزي ( بالحشرات مثلاً ) من الناحية الفسيولوجية يتضمن نظام لا إرادي باراً سيمبثاوى من حيث التركيب والانتقال فالمخ يتضمن العقد العصبية تحت مرئية ( الصدرية والبطنية و التي قد تكون مندمجة كما في الذباب أو قد تكون منفصلة كما بالصرصر ) و لا يوجد نقل كيمائوي كوليني بالجهاز العصبي الطرفي كما لا يوجد جهاز لا إرادي (Autonomic system) واضح حيث تتحكم فيه الهرمونات كما لا توجد به عقد عصبية بالجهاز العصبي الطرفي . كذلك لا توجد مواد كيمائية لنقل الاستجابة المتنوعة بالجهاز العصبي المركزي سوى الأسيتيل كولين ، شكل رقم ( ١٥-١ ) .



شكل رقم (١٥-١): تخطيط لمقارنة الجهاز العصبي بالثدييات والحشرات

## الباب الثاني

استجابة الجهاز العصبي غير تام النمو  
للسموم والملوثات البيئية



## استجابة الجهاز العصبي غير تام النمو للسموم

يرجع التفاوت في مدى تأثر بعض مناطق المخ عن غيرها من السموم إلى:

أ- الاختلاف في الحساسية الاختيارية (Selective Sensitivity) تجاه بعض السموم لأنواع مختلفة من الخلايا العصبية وذلك لوجود اختلاف جوهري في تركيب الخلية و بالتالي التركيب الكيميائي الحيوي و الوظيفي لكل منها ( نظرية فوجنر ) .

ب- عدد من المساحات التشريحية بالمخ لها ميل للتخريب نتيجة لاختلاف توزيع الأوعية الدموية بها أي لاختلاف توزيع التغذية الدموية من منطقة لأخرى ( نظرية أسيليدز )

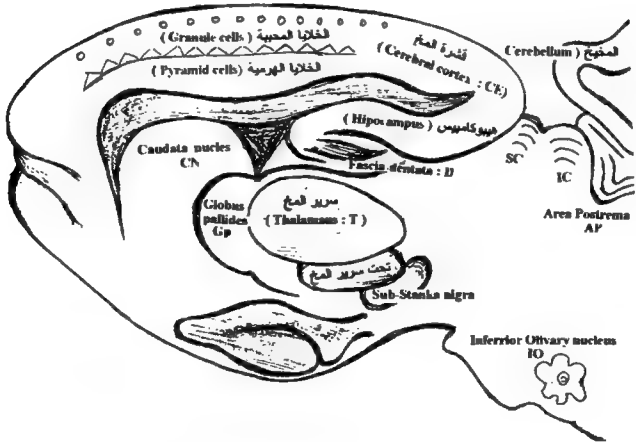
ج- مدى درجة تأثير هذه السموم على مدى درجة اكتمال نمو المخ أي اكتمال الحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) ويشمل ذلك أيضا خلايا الجليا للأوعية الدموية وتجمع الزوائد ومحاور الخلايا ومدى نمو الشعيرات والميلين بالأعصاب الرئيسية .

ففي المخ الغير كامل التطور ( ناقص التطور ) أو بالمبتسرين (Immature N.S) يكون الحاجز الدموي المخي غير فعال ويمسح بمرور بعض السموم للمخ ثم تراكمها الحيوي بها (Bio accumulation) وتحدث تأثيرها على الجهاز العصبي المركزي ( كألاح الرصاص الغير عضوية ) في حين أنه بالبالغين نجدها تؤثر على الجهاز العصبي الطرفي .

و تختلف شكل إصابة المخ بالمبتسرين بالأتوكسيا (أنوكسيا Anoxic anoxia) عن الأتوكسيا الناتجة من التسمم الخلوي فلا تتأثر القشرة المخية ( CE : Cerebral cortex ) والمخيخ (Cerebellum) بينما تتأثر الوصلات المتجهة للمخ كذلك منطقة القشرة الداخلية .

والتهاب المخ المبتسر نتيجة الأتوكسيا يؤدي لتلف و ضمور عدد كبير من الخلايا يمتد بقاعدة المخ (Lateral thalamic atrophy) مع بقاء القشرة الخارجية سليمة كما يظهر التلف على العقد العصبية و الهيبوكامبيس (Hypocampus) .

أما المخ بالبالغين فإن أعاقه الإستعادة الخلوية بالجلوكوز تؤثر على القشرة المخية (Cerebral cortex : CE) والمخ و الهيبوكامبيس (Hypocampus) وأكثر خلاياه حساسية لنقص الأكسجين هي القشرة المخية ثم خلايا الطبقة الرابعة بالقشرة المخية الداخلية ( ذات الإتصال الكبير بالجهاز العصبي ) تكون أكثر تأثرا بينما تكون الخلايا الهرمية (Pyramid cells) أكثر مقاومة للأنوكسيا (للسموم و الملوثات البيئية) وتقل الحساسية تدريجيا بخلايا بيركنج (Purking) يليها الخلايا الحبيبية (Granule cells : g) فجسم جولجي ، شكل رقم (١-٢) .



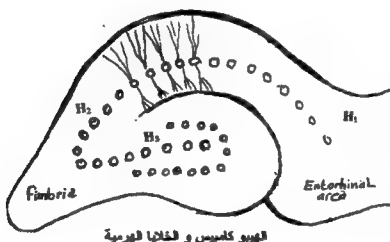
شكل رقم (١-٢): المساحات ذات الإختيارية العالية الحساسية للسموم و الملوثات البيئية



أما خلايا الهيبيوكامبيس فتكون الخلايا الهرمية بالمنطقة (H 1) والمحتوية على الزنك ، شكل رقم (٢-٢) أكثر حساسية تليها المنطقة (H 3) ثم المنطقة الجينية (D : Fascia dentata) ثم المنطقة الزيتونية السفلى (Inferior Olivary nucleus : IO) .

وعموما فالخلايا ذات الحجم الصغير والغنية بالزوائد أكثر تأثرا بالأنوكسيا بينما الخلايا ذات الذيل (المحور) الطويل قليلة الزوائد أقل حساسية وتأثرا . و باستمرار الأنوكسيا لمدة طويلة يحدث تلف للعقد القاعدية ونواة تحت الثآلي (Sub-stanka nigra : SN) .

ونقص التغذية الدموية ذات الإنقطاع السريع للدم تؤدي لتأثر قاعدة المخ (الكوليجولاس السفلى والنواة الزيتونية السفلى) (Inferior Olivary nucleus : IO) بينما تسبب الأنوكسيا المتكررة تلف المادة البيضاء .



شكل رقم (٢-٢) : المساحات ذات السمية الاختيارية من حيث الحساسية لجزيئات السموم والملوثات البيئية

ويكون التلف غير قابل للإصلاح بموت الخلية فلا تتناسخ ومع ذلك يستعيد الكائن نشاطه و وظائفه (Reversibility of damage) أي إمكانية زوال التلف حتى يمكن للخلايا الأخرى أن تؤدي نفس الوظائف فلا يحدث فقد للوظيفة إلا بموت مجموعة كبيرة متخصصة من الخلايا (وحدة عصبية مخية) فموت وحدة عصبية مخية يكسب خلايا وحدة أخرى نفس وظيفتها لتساعد على تنظيم الوظيفة العصبية لها .

وفي بعض الحالات تفشل التعويضات السابقة لموت الخلية كما بالتدمير الماسحي (Massive damage) الممتد بمنطقة الوحدات العصبية فتتفقد وظيفتها وهنا تمتد تفاعلات السمية حيث يتم تمثيل المركب أو تغير مكونات الخلية بفعل المركب .

وفي حالة عدم موت الخلية فإن رد الفعل العصبي قد يكون ضار لكنه قابل للزوال عندما يكون تأثيره مرتبط بميكانيكية نشاطه ، فكثير من عقاقير التنفس تسبب تغيرات في التوصيل العصبي :

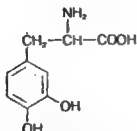
أ- فقد يعمل هو نفسه كموصل ضعيف أو يسد الطريق أمام الموصل الطبيعي الكيميائي .

ب- أو يؤثر على تركيز أو تخليق أو تخزين أو إفراز المواد الموصلة أو أعادتها بعد استعمالها عن طريق إعاقه نشاطها أنزيميا وغالبا ما تحدث بمناطق الجهاز العصبي المركزي المحتوية على تركيزات عالية من الأمينات الحيوية مثل الميروتونين و النور إبينفرين و الدوبامين و الأسيتيل كولين و جاما- أمينو بيوتريك وكذلك مثبطات التأكسد أحادية الأمين و مثبطات أنزيم الكولين أستيريز ( مثل جزيئات السموم الفوسفورية و الكارباماتية العضوية) و الفنيوتيازين .

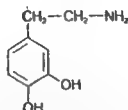
ج- تؤثر مواد التخدير على الأعصاب عن طريق تأثير قابل للزوال على غشاء الخلية المثار كهربيا .

د- عند التعرض فوق العادي للمذيبات الصناعية تسبب حالة إكتئاب عام يصيب الجهاز العصبي المركزي ، فمذيبات الدهون مثل الكحولات سواء

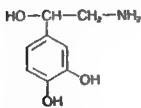
بأستنشاقها أو بلعها تسبب دوخة وصعوبة في التركيز والحديث و اختلال المزاج و اضطراب الخطوة ثم عدم انتباه و إغماء وربما يكون لها نفس ميكانيكية العمل كمخدرات.



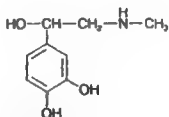
3,4-Dihydroxyphenylalanine (dopa)



3,4-Dihydroxyphenylethylamine (dopamine)



Norepinephrine



Epinephrine



## **الباب الثالث**

**الخلية العصبية و الاستجابة العامة  
للسموم و الملوثات البيئية**

**( السمية التركيبية )**



## الخلية العصبية (Nerve cell (Neuron)

تعد الخلية العصبية وحدة بناء أو وحدة تركيب الجهاز العصبي حيث يتكون الجهاز العصبي من ملايين عديدة من الخلايا العصبية و التي تحاط بأنسجة مساندة مختلفة .

يختلف شكلها و وظيفتها باختلاف نوع الكائن الحي وباختلاف الأجزاء المختلفة من الجسم و باختلاف نوعها (خلية عصبية حسية (Sensory neuron) أو خلية عصبية حركية (Motor neuron) ) .

و تقوم الخلية العصبية بإمرار النبضات العصبية :السيالات العصبية (الإيعاز (Impulses)

وتتكون الخلية العصبية رغم شكلها الفريد من التركيبات الأساسية للخلايا الأخرى كالنواة و الميتوكوندريا و غشاء الخلية و يحتوي سيتوبلازمها علي حبيبات نسل :

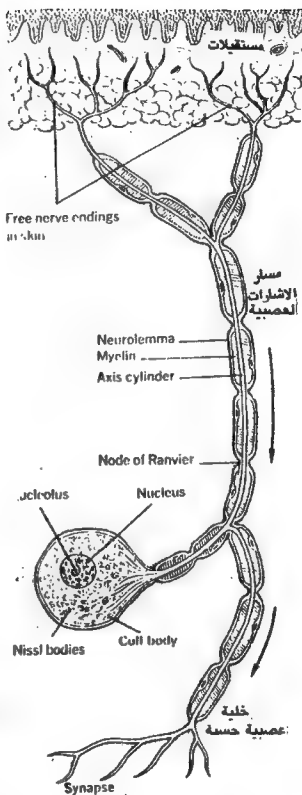
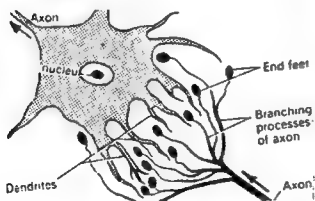
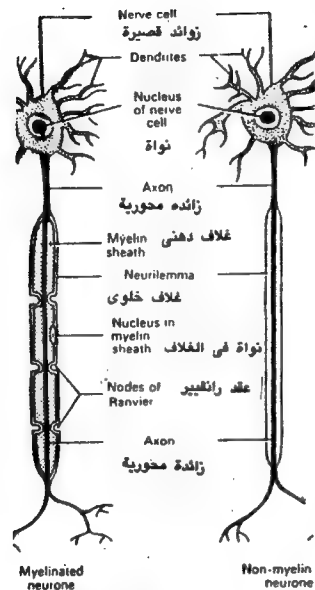
### ١ - جسم الخلية (Cell body : (Perikaryon : Soma :

جسم الخلية كتلة بروتوبلازمية تتوسطها نواة كبيرة نسبيا ليس لها جدار حقيقي و تتجمع أجسام الخلايا : السنترون (Centron) و المحتوي علي النواة في الجهاز العصبي المركزي حيث تتصل بالخلايا المجاورة بزوائد زراعية (Dendrons) و التي تنتهي بزوائد شجيرية أسطوانية الشكل تسمى بالزوائد الشجيرية (Dendrites) تقوم بمهمة الاستشعار أو تلقي الرسائل من الخلايا العصبية الملامسة لها و التي يتناول إحداها و يكون المحور (Axon) و عليه فإن الأعصاب الداخلة إلي المخ و الخارجة منه تكون ما يعرف بالجهاز العصبي الطرفي بينما المخ وما يحتويه من أجسام الخلايا العصبية هو الجهاز العصبي المركزي .

و لهذا يمكن تقسيم الخلية العصبية وظيفيا إلي :

- جسم الخلية المحتوي علي النواة و يختص بالإدارة و التنظيم :
- الزوائد (الأذرع ) الشجيرية القصيرة و تختص بالاستقبال .
- الزوائد المحورية الطويلة و تختص بالإرسال .

ويحتوي سيتوبلازم جسد الخلية (Soma) شكل رقم (١-٣) على :



**شكل رقم (٣-١) : تركيب الخلية العصبية**



#### ١-١-١- حبيبات نمل (Nessls granules):

وهي بصورة حبيبات كروية صغيرة يزداد عددها أثناء فترة الراحة (Rest) وتختفي تدريجياً عند الشعور بالتعب والإجهاد ، لذا يعتقد أنها غذاء مدخر يستهلك عند النشاط فهناك علاقة بين كثافة تواجدها و الأنشطة الفسيولوجية المختلفة بالخلية العصبية فتحتوي علي الحامض النووي الريبوزي (Ribonucleic acid :RNA) و الذي له علاقة بتركيب البروتين .

و ينعدم وجودها حول النواة و محيط الخلية و المحاور العصبية (axons) . وتوجد حبيبات نمل في تجمعات (Clusters) بميتوبلازم الخلية وتفرعاتها الشجرية بطريقة نمرية ( لذا سميت قديماً بالأجسام النمرية Trigoid bodies )

وهي أجسام ملونة (Chromophilic) لقابليتها لاصطباج بالصبغات القاعدية (Basophilic stains) كأزرق التلويدين و الجيمسا .

وتتكون أجسام نمل من بروتين نووي ( بروتين وحمض الريبونوكليك) حيث يتكون البروتين من الأرجينين و الهستيدين وكلاهما أحماض أمينية قاعدية .

وكثافتها تتأثر كثيراً كما سبق بالحالة الفسيولوجية للخلية العصبية و كذلك النقص في مستوى الأكسجين مما يدفعها للهجرة إلى محور الخلية خاصة بعد موتها وهو ما يشير لعلاقتها بالبروتينات النووية والوظائف الحسية والحركية كما ان كثافتها تتضاءل وتختفي بقطع العصب ثم تتكون من جديد خلال خمسة عشرة يوماً .

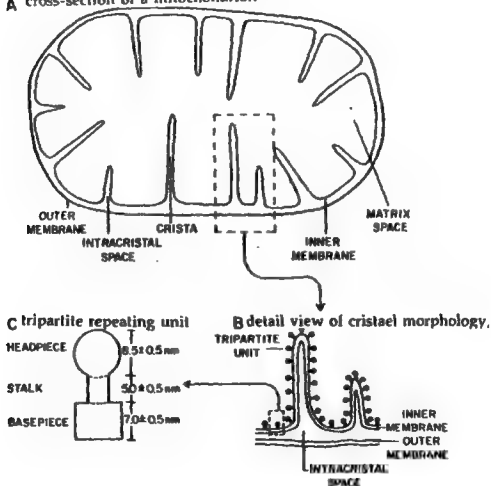
و تتأثر أجسام نمل بالمسموم و الملوثات البيئية خاصة مييدات الآفات (Pesticides) و علي وجه الخصوص المبيدات الحشرية (Insecticides) فتتجمع في كتل صغيرة بحافة الخلية ويقل عددها ويصفر حجمها ثم تختفي تماماً في المراحل الأخيرة من التسمم ونقل قابليتها للصبغ لانخفاض قاعديتها .

#### ١-٢-١- الميتوكوندريا (Mitochondria) :

وهي عصيات حبيبية أو حويصلية دقيقة (Chondrio mites) وهي ذات

تركيب دهني (٣٠%) بروتيني (٧٠%) حساس ومحاطة بغشاء خارجي أملس سمكة ٦٠ أنجستروم مرتبط بالنفاذية ويوجد داخلية وعلى مساحة تتراوح بين ٦٠ - ٨٠ أنجستروم غشاء آخر بسمك يتراوح بين ١٦٠ أنجستروم يمتد لداخل تجويفها بهيئة حواجز أو فواصل غير كاملة عرضيا أو طوليا كنوع من التحور لزيادة مساحة المسطح التي تتم عليه العمليات الحيوية ، شكل رقم (٣-٢) .

A cross-section of a mitochondrion



شكل رقم (٣-٢) : تركيب الميتوكوندريا

وتقسم الحواجز التجويف الداخلي لها لحجرتين : حجرة خارجية وتقع بين الغشائين وتمتد داخل الحواجز وحجرة داخلية يحدها الغشاء الداخلي ومملوءة بالمادة الخلالية المتجانسة .

وتحتوى على حبيبات بالغة الدقة و هي تجمعات أنزيمية وتنفسية موزعة بانتظام على حواجزها حيث المحتوى البروتيني الذائب بها يمثل معظم الأنزيمات . كما تحتوى على نيوكليوتيدات مختلفة والكترولينات غير عضوية مثل الكالسيوم والحديد والمنجنيز والكوريد والفوسفات والكبريتات) وفيتامينات مثل فيتامين أ ، ب ، ج .

أما الجزء الغير ذائب من البروتين فيحتوى على جميع أنزيمات السلسلة التنفسية و أنزيمات ازواج الفسفرة التأكسدية و أنزيمات السيوكروم .

وتعتبر الميتوكوندريا مركز التنفس بالخلية لاحتوائها على الأنزيمات التنفسية كالميتوكوندريوم أكسيداز (Cytochrome Oxidase) و السكسينك ديهيدروجينيز (Succinic Dehydrogenase) و التي تتأثر كثيرا بالسموم فتتكدى و هنا ينخفض معدل التنفس و كذلك نمطه (Respiration pattern) الذي يصبح تنفس عميق ، كما تقل حركتها عند التسمم بالسيانور المؤثر على أنزيمات التنفس أو تتكسر كما في حالة التسمم بالمورفين والفوسفور .

وتحتاج للقيام بوظيفتها إلى الفوسفات و الأدينوسين داي فوسفات (Adenosine Di Phosphate : ADP) وينتج عنهما في النهاية أدينوسين ترائى فوسفات (Adenosine Tri Phosphate : ATP) و ثنائي أكسيد الكربون والماء .

و تتحول البروتينات والدهون و الكربوهيدرات في سيتوبلازمها إلى أسيتيل كوانزيم (أ) بتدخل الميتوكوندريا ومن هنا تدخل مجموعة الأسيتات لدورة كريس وتحدث بها سلسلة من التغيرات باللامسة الأنزيمية المؤدية لنزع مجموعة كربوكسيل ( ثنائي أكسيد الكربون) ويزال أزواج من الألكترونات بالأنزيمات النازعة للهيدروجين ( ديهيدروجينيز) ثم تدخل السلسلة التنفسية ( مجرى انتقال الألكترونات) و الجهاز الرئيسي لتحويل الطاقة بالميتوكوندريا و بالنهاية تتحد مع الأكسجين الجزيئي مكونة الماء .

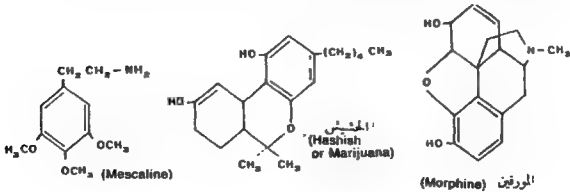
### ١-٣-جسم جولجي (Golgi apparatus) :

وينتشر في سيتوبلازم الخلايا العصبية في اللافقاريات أو ينتشر بشكل شبكة محيطية بالنواة في سيتوبلازم الخلايا العصبية في الفقاريات .  
ويتركب من ليبيدات مقنعة (masked) متحدة مع البروتينات بطريقة لا تسمح لها بالظهور عند الكشف عن الليبيدات ( صبغة سودان الأسود) أما البروتين فيتكون من التيروسين و الجلوتاثيون مع مواد عديدة التسكر و يعتبر المكان الوحيد لتخليق المواد عديدة التسكر المعقدة والسكريات البروتينية (Complex polysaccharides & glyco proteins) ثم تهاجر منه لتكون الغلاف الخلوي و يحتوى تجويفه على أنزيمي :

- أنزيم ثيامين بيروفوسفاتيز (Thiamine pyrophosphatase)
- جليكوسيل ترانسفيريز (Glycosyl transferase) لتحويل الاوليجوسكريدات إلى بروتينات سكرية ( Glycoproteins ) .

و وجوده بالخلايا العصبية يظهر نشاط واضح لأنزيمي الفوسفاتيز الحامض و الفوسفاتيز القلوي حيث تتكون الليسوسومات ( أماكن نشاط الأنزيمين ) في جهاز جولجي كما أن له علاقة بإفراز الحبيبات الملونة والحبيبات الدهنية بالخلايا العصبية وكذلك تكوين فيتامين ج .  
كما أنه يستقبل الريبوسومات المخلقة بأغشية الشبكة الإندوبلازمية ثم منه إلى السيتوبلازم .

و يتأثر جسم جولجي بالسموم و الملوثات البيئية خاصة المبيدات فتحدث به تغيرات مورفولوجية فتتق ثم تختفي تدريجيا كما تختفي الحبيبات الإفرازية المصاحبة له أو ينتفخ كما في حالة التسمم بالمورفين وترتخي أجزاؤه وتتفتت . كذلك تؤثر السموم الفوسفورية و الأشعاع و الإثارة الكهربائية على مورفولوجيته ونشاطه وتركيبه الكيماوي وسلوكه .



#### ١-٤- الحبيبات الصبغية (Pigments) :

وغالبا ما تكون الميلانين (Melanine) وتعطى اللون البني القاتم لها أما حبيبات الليبوكروم (Lipochrome) فتعطى لون أصفر. كذلك توجد حبيبات أخرى دهنية وجليكوجين .

#### ١-٥- لويغات عصبية (Neuro fibrils) :

وهي لويغات دقيقة تتقاطع في السيتوبلازم بينما تمتد بشكل حزم متوازية للمحور و بصورة خيوط دقيقة تمتد بجميع الاتجاهات بالخلية وبالمحور وبالتفرعات الشجرية وهي ذات أطوال وأقطار متفاوتة مختلفة. وتظهر نشأتها كخيوط دقيقة متداخلة في منطقة التل المحوري (axon hellock) ويرى أن لها دور في التوصيل العصبي والنشاط الغذائي للمحور وكذلك عمليات تخليق ومرور بعض المواد الهامة للمحور علاوة على حمل بعض الأنظمة الأنزيمية .

وتتأثر فسيولوجيتها كثيرا بالسموم خاصة المبيدات فتتفتت و تختفي و لا يبقى منها إلا الموجود في المحور .

ويخرج من جسم الخلية نتوءات عديدة سيتوبلازمية وهي التفرعات الشجرية (Dendrites) وهي نتوءات كثيفة التفرع وقصيرة تتلقى النبضات وعادة ما تتصل بخلية أخرى لجمع المعلومات أو تتصل بالغدد والعضلات.

ويحاط جسم الخلية بالغراء العصبي (Neuroglia) وهي خلايا مدعمة (Supporting cells) ضرورية لبناء واستمرار العمليات العصبية. وتكون في صورة خلية جليال (Glial) أو نيوروجليال (Neuragial) و التي تكون أكثر وفرة وعددا عن الخلايا العصبية (neurons) والفرق بين خلايا الجليال والخلية العصبية يكمن في الحقيقة في كونها لا توصل النبضات العصبية وتحفظ بمقدرتها على الانقسام الغير مباشر (Mitotic ability) ولها ثلاثة أنواع هي :

خلايا الأستروسيت (Astrocytes) :

وهي توطن وترسخ التلامس بين الخلايا العصبية والنظام الدوري وبهذه الطريقة فهي تنظم البيئة الدقيقة للخلايا العصبية (Micro environment) كنقل أو إزالة المواد المختلفة كما تصون تركيز أيونات البوتاسيوم خارج الخلايا.

## خلايا أوليجودندروسيت (Oligodendrocytes):

و تتطوي و تحبس المحاور العصبية ( ألياف العصب ) للجهاز العصبي المركزي في مادة غنية بالليبيدات كالغلاف الميليني و الذي يعطى أو يمد صفة العزل الكهربى لها (Electric insulation).

## خلايا الميكروجليا (Microglia) :

وتلعب دورها كخلايا ملتهمة كبيرة (Macrophages) بالجهاز العصبي المركزي ومن هنا تزيل المكونات من البيئة المحيطة وتهدمها إذا ما كان ذلك ضروريا. ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد أن يلتفت النظر وبصفة خاصة لآلية النقل العصبي (Neuronal transport mechanism) فبعض الكائنات الحية تستخدم هذه الآلية بهدف الوصول للجهاز العصبي المركزي من المساحات المحيطة (Peripheral areas) وهو ما يفسر كيفما يقوم الحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier :BBB) بالاعتراض ، فلا بد لهذه المواد الكيميائية من الموائمة أولا للنفاذ أو التخلل من نهايات العصب ، فتوكسين التيتانوس (Tetanus) قادر على ذلك حيث يؤدي لإضطراب آلية النقل المثبطة في النخاع الشوكي . كذلك يمكن للفيروس استخدام هذا الطريق في التخلل و النفاذية كما أن هذا النظام يستخدم في البحث لتتبع المسارات العصبية بالسماح للمواد الفلوروسنتية بالانتقال بالمحاور عند حقنها بالقرب من نهايات الخلايا المحركة بعد فترة من الوقت لازمة لانتقال هذه المادة.

## السموم والكيمائيات والعقاقير المسببة لتلف جسم الخلية

كقاعدة يكون جسم الخلية العصبية (Cell body : Soma : Perikaryon) مصابا عندما تتأثر وظائفها الحيوية وأساسا فهذه التأثيرات لا تختلف كثيرا عن التأثيرات التي تؤدي لفساد المحور العصبي .  
و تأثيرات المواد السامة خلويا (Cytotoxic substances) على الوظائف الأساسية للخلية مثل وظائف تمثيل الطاقة وتخليق حمض الريبونوكليك (RNA) وتخليق البروتين و الأثران الأيوني (Tonic homeostasis) ربما تعبر عن نفسها و تظهر بنفس الطريقة في كل أنواع الخلايا:

• التحوصل (Vacuolization) .

• تحلل (Disintegration) بالإندوبلازم الشبكي.

• موت الخلية (Cell death) .

وهنا يملأ الفراغ المشغول بالخلايا العصبية الميتة موضعيا (المتكثرة) في خلايا المخ : بخلايا الأستروسيت المولدة (Proliferating)

ويجب التنويه هنا بأن تعاطى حيوانات التجارب للجولاتامات وبكميات غير فسيولوجية تؤدي أيضا لمرض الخلية العصبية (Neuropathy) .

فالجولاتامات كناقل عصبي تنبه التفرعات الشجيرية (Dendrites) لبعض

خلايا العصب و عليه فالتعاطى المزمن للجولاتامات يمكن وأن يسبب حالة لا

أستقطاب مزمن (Chronic depolarization) لغشاء جسم الخلية (Soma membrane)

وفي النهاية يؤدي إلي اضطراب في الأثران الأيوني .



حمض الجلوتاميك

ويلاحظ أن التلف الأولي الحادث بجسم الخلية والتميز بالموت التقدمي

(Dying forward) يعني أن عمليات الفساد والبائدة من جسم الخلية وبعدها

تكون عمليات فساد بالمحور من جسم الخلية وحتى تجاء نهايته أو تكون

عمليات الفساد كظاهرة عكسية والمسماة بالموت الرجعي (Dying backward)

للمحور وهنا يبدأ الفساد من نهايته ثم تتقدم عمليات الفساد تجاه جسم الخلية وهو ما يحدث مع حمض الكاينيك (Kainic acid) والمستخدم كمادة طاردة لديدان الأمعاء كالإسكارس (anthill minutia).

وتعزى أمراض الخلية العصبية (Neuropathy) إلى أذى أو ضرر بجسم أو جسد الخلية العصبية (Cell body : Soma) حيث يعتمد جسم الخلية على الجلوكوز أساسا لطاقته ولهذا فهي حساسة جدا لنقص الأكسجين: أنوكسيا (Anoxia) وحالات نقص السكر (Hypoglycemia).

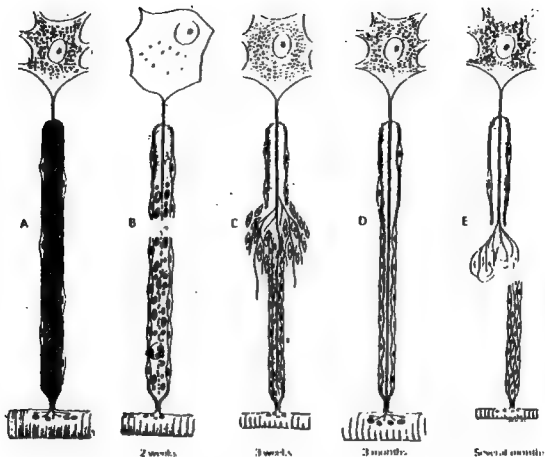
وتحدث الباربيتورات (Barbiturates) حث لنقص الأكسجين بالأنسجة العصبية : أنوكسيا (Anoxia) بالمخ خاصة في بعض المساحات الخاصة بقشرة المخ (Cerebral cortex) مثل السهيبوكامبوس (Hippocampus) والمخيخ (Cerebellum). أما التلف المستديم بالجهاز العصبي المركزي والذي بسببه الباربيتورات فهو نادر.

وكما سبق يعد جسم الخلية هو المكان الرئيسي لتخليق البروتين الضروري للوظائف الخلوية لكل الخلية بما فيها الذيل الطويل والزوائد الشجرية البروتونلازمية المتفرعة والتي في مجموعها تحتوى على سيتوبلازم أكثر من الذى بجسم الخلية.

ويؤدى الانتفاخ الكبير المصاحب لبعض الأمراض العصبية والتي عاده ما تكون عند عقد رانفييه (Ranvier) بخلايا شوان وقد تمثل نقطة عند التدفق عبر ذيل الخلية مما يؤدى لانتفاخ المنطقة التي تعلوها إلى زيادة حجم النوية وهى أول رد فعل لذيل الخلية .

كذلك يؤدى بتر زيل الخلية (Axotomy) لزيادة حادة في تخليق حمض الريبونوكليك (RNA) الريبوسومي بالنوية ثم زيادة الريبوسومات السيتوبلازمية وتخليق البروتين الهيكلي ، شكل رقم (٣-٣) .





شكل رقم (٣-٣) : التغيرات التي تحدث عند بتر ذيل الخلية

ومن أمثلة السموم المؤثرة على الخلية:

#### ١- مركبات الزئبق العضوية (Organo mercury compounds):

تؤدي مركبات الزئبق العضوية السامة إلى تأثير مباشر على جسم الخلية (Cell body) والذي يمكن وأن يسبب مبدئياً فقد موضعى في الريبوسومات وفي النهاية يقود إلى تحلل أجسام نيسل (Nissl's bodies) وهنا يخرّب تماماً جسم الخلية.

ويؤدي التعرض لتركيزات منخفضة ولمدة طويلة (تعرض مزمن) لتغيير سيكولوجي فأكثر الخلايا تأثراً بمركبات الزئبق العضوية هي خلايا الإحساس

الموجودة بعقد الجذر الظهري للحبل الشوكي فتؤدى لإرتعاش خفيف و اضطراب في وظيفة الجهاز العصبي مع زيادة إفراز اللعاب ونشئت بالشبكة الإنتوبلازمية الحسية وتحلل الكروموسومات (Chromatolysis) ووجود تأثيرات مبكرة بحسم الخلية لا يستبعد معه وجود تأثير مبدئي بالأجزاء الطرفية بذيل الخلية كما يقلل تخليق البروتين .

وتعد الخلايا الحبيبية بالمخ أكثر مقاومة لتأثير ميثيل الزئبق عليها من إحداث الأتوكسيا (نقص الأكسجين بالأنسجة ) عن خلايا بيركنج ولكنها أكثر تعرض لإضطراب كلي و ميتابوليزمي للكربوهيدرات . ويعتقد أنها تؤثر على الخلية بحيث أن كل الخيط العصبي بدأ من النهاية الطرفية البعيدة (Distal ending) حتى الجذور الشوكية ، كما تسبب ضمور القشرة المخية مما يؤدى لأضطراب حسي وثبات الحركة و التهاب المفاصل .

## ٢- قلويدات الفنكا (Vinka alkaloids) :

وأهمها قلويد الفينكريستين ( Vincristin ) ولها أيضا فعل أو تأثير على الاستقرار الخلوي (Cytostatic action) . وتستخرج قلويدات الفنكا من نبات *Vinblastine vineristins* وتستخدم في علاج السرطان الدموي وتؤدى في نفس الوقت إلى أمراض عصبية كالتهاب الأعصاب الطرفية و إضطرابات حسية بالإحساس وضمور الأعصاب الحركية والعضلات مع تجمعات و تراكم من خيوط سيتوبلازم الخلية (Argenlophlic) وليس ذيلها و ذلك في الوحدات العصبية الخلفية بقاع المخ والحبل الشوكي وهذا التراكم للألياف محصور بالسيتوبلازم لجسم الخلية بينما لا تتأثر المحاور .

أما الكالويد فينكريستين (Vincristin) فيسبب ضرر بالألياف العصبية بالمحاور (Neurofibrils) وهو ما يوقف أو يسد عملية النقل ببلازما المحور (Exo plasmic transport) .

## ٣- إيمينو داي بروبيو نتريل ( Imino dipropyo nitrile) :

يؤدى التعرض إلى إيمينو داي بروبيو نتريل إلى إثارة (Excitation) ومرض

الترينيج (Waltizing syndromic) لتلف ذبول خلايا قاع المخ والحبل الشوكي مع زيادة تركيز بروتين سيتوبلازم ذيل الخلية (Axo plasmic protein conc) وتليف بينما لم يتمكن رصد زيادة في حمض الريبونوكليك (RNA) بالخلايا الأولية للتخاع الشوكي أو خلايا القرن البطني (Ventral horn cells)

#### ٤- أول أكسيد الكربون (Carbon mono oxide):

يؤدي التعرض المزمّن لأول أكسيد الكربون إلى تلف مخي متأخر (Lasting brain damage) و الذي يغرى لتصلب (Sclerosis) بالأنسجة العصبية البيضاء (Leuko encephalopathy) .

#### ٥- حمض الكاينيك (Kainic acid) :

يستخدم حمض الكاينيك كمادة طاردة لحيدان الأمعاء كحيدان الأسكارس *Anthel minitic* وهي مادة أكثر جهدا عن حمض الجلوتاميك لحث الأذى و الضرر بجسم الخلية في حيوانات التجارب.

#### ٦- المواد المسكنة المسببة لإستقرار الخلايا (Cytostatic ( Adriamycin):

بالنسبة لتأثير المواد المؤدية للإستقرار الخلوي (Cytostatics) مثل الأدرياميسين فتأثيراتها تكون على جسم الخلية (Neurons) وذلك بإقتحام (Inter calating) حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) وهو ما يثبط عملية تخليق حمض الريبونوكليك (RNA) وفي النهاية يثبط تخليق البروتين ، ويجب الأخذ في الاعتبار صعوبة وصول المركب إلى الجهاز العصبي المركزي .

#### ٧- الألومنيوم (Aluminum)

يسبب وجود الألومنيوم و متبقيات مركباته إلي إزالة التحبب (Degranulation) في اللويحات العصبية (Neurofibrils) و التي أعتقد أنها منشأ لمرض ألزهايمر (AL zheimer) و مرض (Senil dementia) .

## الإستجابة العامة للخلايا العصبية السمية التركيبية (Structure toxicity)

تتعرض الخلية العصبية للتخريب (Damage) سواء بالتلامس المباشر مع الكيماويات أو سواء بالتأثيرات الثانوية كنقص الأكسجين: أنوكسيا (Anoxia) حيث تنتفخ الخلية و النواة و يحدث تشنّت بالشبكة الإندوبلازمية الخشنة (Rough Endoplasmic Reticulum :RER) ونقص مستوى الحموضة بالسايتوبلازم ونظام الأكسدة الأنزيمية وتخليق البروتين.

وتختلف درجة الاستجابة باختلاف التركيب ونوعها فالخلايا العصبية قليلة النشاط الحيوي اللاهوائي وذات التبديل الأيوني السريع من خلال الغشاء الخارجي كعضلة القلب تكون معرضة أثناء الأنوكسيا للاستقساء السريع لنقص كفاءة الغشاء في حين خلايا الكبد المعرضة لرابع كلوريد الكربون يحدث فيها تغير بالشبكة الأندوبلازمية الخشنة ثم نقص في تخليق البروتين.

فالخلايا المثارة كهربيا وخلايا الكبد تقل بها سعة العمليات اللاهوائية ويزيد معدل إستهلاك الأكسجين لعشرة أضعاف خلايا الجليا وهذه الظروف الميتابولزمية تضع الخلية بموضع خطر أكثر من خلايا الجليا.

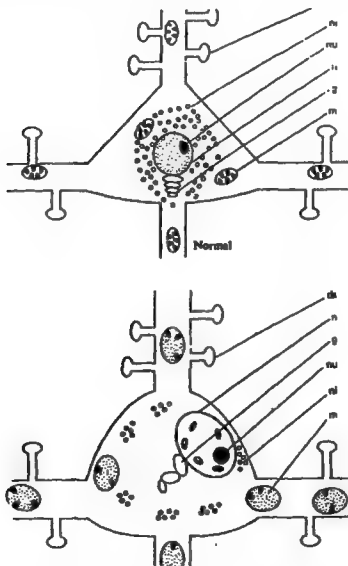
و الأنوكسيا (Anoxia) هي نقص الإمداد بالأكسجين (Oxygen deficiency) حيث يبدأ التلف بالخلايا العصبية بعد دقائق من توقف الدم للمخ وتموت بعضها قبل أن يحدث انقطاع كامل للإمداد بالأكسجين أو الجلوكوز.

والخلايا العصبية أكثر حساسية من خلايا الأوليغوندروسيت و التي بدورها أكثر حساسية من خلايا الأسستروسيت و هي أكثر حساسية من خلايا النيوروجليا (Neuroglia) الأخيرة أكثر من الخلايا المبطنة للشعيرات الدموية .

وظاهرة الأنوكسيا: نقص إمداد الأكسجين لخلايا المخ تتميز إلى ثلاثة مراحل هي:

أ-تلف المادة الرمادية من النوع (١-أ) أنوكسيك أنوكسيا (Anoxic anoxia)  
وتمثل النقص الأولي للأكسجين لعدم كفاية الإمداد الدموي للمخ ( نقص معدل سريان الدم للمخ) لحدوث إعاقة مباشرة للتنفس نتيجة التعرض للمسموم

و الملوثات البيئية المسببة لشلل العضلات العصبية العضلية أي عند مراكز اتصال العضلات بنهايات الأعصاب فتؤدي لموت بعض الخلايا العصبية دون المساس بسريان الدم للمخ كما يحدث مع مركب (O.tubocurarine) فإذا إستعيد التنفس قبل هبوط ضغط القلب للدم تموت الخلايا دون موت الكائن . أو يكون النقص الأولي للأكسجين نتيجة نقص في سعة حمل الدم للأكسجين وهو ما يحدث عند إتحاد أول أكسيد الكربون مع الهيموجلوبين وتكوين كربوكسي هيموجلوبين (Carboxy hemoglobin) ، شكل رقم (٣-٤) .

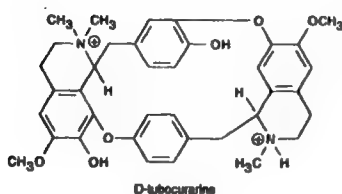


شكل رقم (٣-٤) : التغيرات الأنوكسية في الخلية العصبية

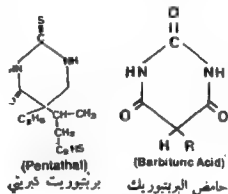
جدول رقم (١-٣): أنماط التخریب والمساكنات التشریعی المتأثرة بالسموم والملوثات البيئية

[illegible]

فينخفض مستوى الأكسجين: أنوكسيا و هنا يبدى الجهاز العصبي المركزي مقاومة للتخريب خاصة عندما يكون الجهاز الدوري طبيعيا ويكون التخريب الحادث بمنطقة الهيوكامبيس مع فقدان الوحدات العصبية بعد ساعات من الغيبوبة كالتسمم بالباربيتيورات وهنا لا يصاحب الإفاقة عيب بالجهاز العصبي إلا في حالات نادرة عندما تستمر الغيبوبة عدة أيام و ذلك لحدوث تغيرات أنوكسية بالمادة الرمادية ( الخلايا العصبية و الأسيتوسيت ) مع موت خلايا القشرة وتلف منطقة الهيوكامبيس ( H I ) وفقد خلايا بيركنج ( Purkinj cells ) .



توبوكورارين (D-tubocurarine)



باربيتيورات (Barbiturates)

و تؤدي النيتريتات (Nitrites) خاصة الموجودة في مياه الآبار الملوثة حيث يتحد الهيموجلوبين ويكون ميثا هيموجلوبين ( Methymoheamoglobine ) و هو ما يحدث في الرحم فيؤثر علي تكون و تطور الجنين .

ب-تلف من النوع ب: سيتوتوكسيك أنوكسيا ( Cytotoxic anoxia ) :  
وتنتج أثناء حدوث خلل في عملية التمثيل الغذائي في نفس الوقت يكون معدل سريان الدم وكمية أو سعة الأكسجين المحملة به غير كافية. أي تنتج

من تتداخل الهدم بالخلية وعرقلة العمليات الحيوية مع قدر كافي من الأكسجين في التغذية الدموية أو لنقص الجلوكوز بالدم : هيوجليسميا (Hypoglycemia) لزيادة الأسولين بالدم أو لوجود مواد مثبطة قُرب عدة مناطق بالمخ ( كالتسمم بالسيانيد و الأزيد و الداي نيتروفيனால் ) حيث تعد النواة أكثر مكونات الخلية العصبية تأثراً بهذه السموم وقد يحدث اضطراب أو خلل بالمحور العصبي (Axon) والتفرعات الشجيرية (Dendrites) ولكن يبقى جسم الخلية دون أن يتأثر بالضرر.

أما في حالة تأثر الخلية العصبية بالضرر نتيجة نقص الإمداد بالأكسجين والذي يحدث على مرحلتين:

أ- تغيرات بالميتوبلازم وزيادة درجة الحموضة و إنتفاخ بالليسوسوم (Lysosomes) ثم بالميتوكوندريا ثم بجهاز جولجي قبل أي حدوث ضرر بالنواة نفسها مع إنكماش الميتوبلازم و إختفاء مادة أجسام نيسل (Nissels bodies) وهى الخيوط الإنتوبلازمية والحبيبات الصغيرة المحتوية على حمض الريبونوكليك (RNA)

ب- إختفاء الصفات المميزة للنواة أي يحدث تخريب في مجموعة الخلايا الهرمية الخارجية (Extra pyramidal cells) وخلايا ( Caudata nucleus : CN) و خلايا (Putamen) بدون تأثر الدورة الدموية أو تدمير القشرة المخية (Cerebral cortex : CE) عقب الأنوكسيا بسبب تفاعلات ذاتية عقب كل غيبوبة وبعد الشفاء من التسمم يحدث تغيرات في السلوك وعدم التركيز و أختلاط الأمور ببعضها وضعف الذاكرة و اضطراب عصبي وشلل رعاش وعدم توافق حركي ثم يحدث الموت خلال أسابيع .

وعلى فحدوث أي تأثيرات ضارة بخلايا الجهاز العصبي المركزي مؤدية لموتها و التي لا يمكن إصلاحها فهي لا تعوض أو تنقسم أو تصلح أو يحدث إحلال بغيرها ولكن يمكن أن تعوض بخلايا مساحة أخرى لها نفس الوظيفة .

وعند تدمير القشرة المخية الخارجية مع عدم تأثر خلايا المخ الداخلية ( التغير للحالة الأسفنجية ) فينزع الميلين و الذي لا يتأثر في الألياف الصغيرة الرائقة للأعمدة مع عدم تأثر المحاور.



### التسمم بالسيانيد ( Cyanide poisoning ) :

يؤثر السيانيد على المادة الرمادية بالمخ و الهيبوكامبيس ( H I ) والقشرة الداخلية للمخ وتلف القشرة الخارجية له والمادة البيضاء وخاصة ( Corpus collagen ) .

كما يعوق السيانيد أنزيم السيتوكروم أكسيديز ( Cytochrome Oxidase ) و يثبطه فيسبب تسمم خلوي أنوكسمي (Cytotoxic anaxia) لنقص الأكسجين وهبوط في الضغط لتأثيره على القلب وهنا ينخفض تركيز الأنزيم بالمادة البيضاء . كما تظهر له سمية متأخرة (Delayed toxicity) مما يوحي بأنه تحت ظروف تمكنه من أحداث أنوكسيا.

### التسمم بالأزيد ( Azide poisoning ) :

يؤدى التسمم بمركبات الأزيد لحدوث تغيرات وتأثيرات سامة متماثلة لمثيلها في حالة التسمم بالسيانيد خاصة إعاقه وتنشيط إنزيم السيتوكروم أكسيديز ولكن يزيد نمط التلف تعقيدا بهبوط في الضغط والقلب.

### التسمم بثالث كلوريد النيتروجين ( Nitrogen tri chloride poisoning ) :

يسبب التسمم بثالث كلوريد النيتروجين هستيريا وتم عملية التسمم نتيجة تكون مادة ميثونين سلفوكسيمين بالجسم مع تغيرات بالهيبوكامبيس ( Hipocambus ) ولكن دون تأثر خلايا الطبقة الهرمية ( Pyramidal layer cells ) أو خلايا منطقة ( Fascia dentate : D ) وتلف الألياف الموصلة القصيرة و التي تربط الأعمدة القشرية ولكن لا تحدث تلف بخلايا الجليا ولم يعرف ما إذا كان التلف هو تأثير أولى للمركب نتيجة التشنجات المتكررة .

### ج- تلف من النوع ( -I ) : إسكميك أنوكسيا ( Ischaemic anoxia ) :

ويحدث هذا النوع من التلف نتيجة نقص الدم الشرياني اللازم لتغذية المخ إلي مستوى أقل من المستوى المطلوب مما يؤدي لركود الدم بالمخ وعدم كفاية الإمداد في نفس الوقت تتراكم المواد الناتجة من عمليات التمثيل الحيوية كحمض اللاكتيك و الامونيا والفوسفات غير العضوية وهنا يتوقف القلب وتتضمن طورين من التغيرات:

١. طور التغيرات الأولية: عرقلة الإستفادة من الجلوكوز وتخليق البروتين والأدينوسين ترى فوسفات :

١-١- و هنا يكون التأثير على نفاذية غشاء الخلية فيزداد أو يقل الأدينوسين ترى فوسفات مع زيادة تحول الجلوكوز لطاقة ونقص تحول النشا المخزن .

١-٢- فقد نشاط الأنزيمات المؤكسدة لتغير حموضة الميتوبلازم فيقل

نشاط مضخة الصوديوم وتنقبخ الخلية لأحتفاظها بالماء كذلك

الليوسومات و الميتوكوندريا وتتسع الشبكة الإندوبلازمية الخشنة .

١-٣- زيادة اللاكتات بداخلها وتنخفض الحموضة فيتكور كروماتين النواة

وقد حبيبات الميتوكوندريا فيقل نشاط انزيماتها.

٢. طور التغيرات الثانوية :

٢-١ إنكماش الميتوبلازم

٢-٢ إختفاء مادة نيسل

٢-٣ زيادة سمك النواة وفقد تفاصيلها

٢-٤- درجة حموضة قوية أثناء الأفاقة من الأتوكسيا ( فيتحول أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) من الحامضي أثناء المراحل الأولى للأتوكسيا إلى القاعدي أثناء المراحل الأخيرة وهو ما يفسر سر إختفاء حبيبات نسل فالشبكة الأندوبلازمية يحتوى على حبيبات دقيقة تحتوى على حمضي الديزوكسي نيوكليك و الريبونيوكليك .

وبصفة عامة يمكن القول أن العوامل الأربعة التالية تؤثر على عملية الإختناق :

١- إنبقاض الشعيبات الهوائية التي تقوم بدخول الهواء للرئتين حيث كانت العامل الرئيسي لموت قطة التجربة .

٢- إنخفاض ضغط الدم

٣- إيقاف عمل الحجاب الحاجز لتوقف الإتصال العصبي العضلي حيث كانت هي العامل الأساسي لإختناق أرناب التجربة .

٤- توقف مراكز التنفس بالمخ (Respiratory centers) فهي العامل الأساسي المؤدى لموت القردة بالتجارب . وكل هذا يشير لأهمية عملية التنفس الصناعي كإسعاف أولي لعلاج التسمم .

وتنشأ الإستجابة العصبية الحادة للأوكسيا (Acute neuronal response):  
 لقلة الأكسجين (Hypoxia) رغم مقاومة خلايا الأستروسيات فيتورم المخ (أستسقاء) وتورم هذا النوع من الخلايا يكون بمثابة أستجابة سريعة لقلة الأكسجين فيتراكم حمض اللاكتيك و الأمونيا والفوسفات الغير عضوية لتتابع زيادة حموضة الدم نتيجة التحلل الهوائي للجلكوز داخل الخلايا بمستوى أكثر من خارجها .

كما تتورم خلايا الأوليغودندروسيات وتمتلئ بالسائل نتيجة وجود مستوى سام من التراى إيثيلين كما يتراكم السائل بين الحلقات فتتفصل بين الغطاء الخارجي من المحور العصبي فتتسد المادة الأسفنجية (Sponge degeneration)

وتنشأ الإستجابة العصبية المزمنة للأوكسيا (Chronic neuronal response):  
 نتيجة حدوث تغيرات بطيئة في هيكل الليفة كإستجابة للتعرض المزمن حتى تتكون ميكرومينوبولز (Microminopols) بقطر 4-8 أنجستروم ويوجد بكثرة في الخلايا العصبية وخلايا الجليا وربما تكون وظيفتها توصيل المواد لذيلي و زوائد الخلية (ف عند تعريض مرضى الليوكيميا لكوررات الفينكا أعطت نفس الأعراض) .

و العلاقة بين هذه التغيرات وتدهور وظائف الخلية ليست معروفة فمن المرجح أن تلف عضيات السيتوبلازم القنوية يكون بسبب نقص تخليق البروتين أو إعاقة توصيل المواد الهامة لنهايات نيول الخلايا والجهاز العصبي الطرفي .

## ٢-محور الخلية (Axon : neurites) :

وهو أستطالة سيتوبلازمية لإحدى التفرعات الشجرية الخارجية من جسم الخلية ويتميز بقطرة الثابت ويبلغ طوله حوالي متر و ينتهي بتفرعات جانبية وطرفية كثيفة (Collaterals) معطية بذلك توصيل جيد مع الخلايا المستقبلية وإذا تنتخ نهاياتها بشكل صفحة شبكية (Synaptic platelet) تنقل النبضات : السبالات العصبية بصورتها الأصلية ( الأشارات الكهربائية) بطول الخلية لتفرعات شجرية لخلية أخرى أو ليفة عضلية أو غدة .

ويمكن أن تهجر أنزيمات و بروتينات أخرى من جسد الخلية (Soma) بالنقل المحوري في نفس الإتجاه (Anterograde : Axonal transport) وذلك خلال بلازما المحور (Axoplasm) إلى نهايات العصب . أما النقل في الاتجاه المضاد (Reterograde) فهو محتمل حدوثه أيضا وبعد اضطراب النقل المحوري بواسطة مركب ميثيل - بيوتيل كينون أو بمركب ٢٥ هكساديون هو ما يضعف سلامة وظيفة الخلية العصبية (Impairs the functional integrity) .

### السموم والملوثات البينية والعقاقير المسببة لتلف محور الخلية

: (Axonopathy)

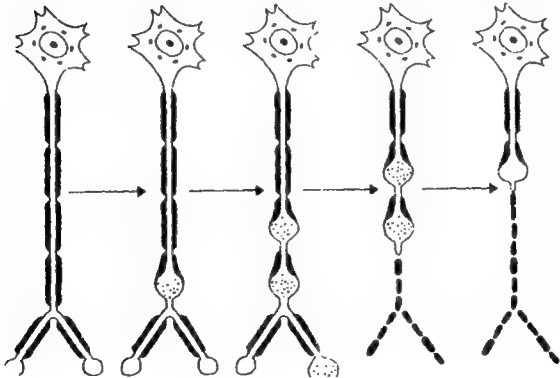
تكون التأثيرات السامة على محور الخلية العصبية خاصة في الجهاز العصبي المحيطي (الطرفي) هي أغلب الأنماط العامة للسمية العصبية . وأغلب المواد التي درست وبكثافة في هذا الصدد كلها مواد تسبب فساد محوري (Axon degeneration) في المحاور البعيدة (Distal axons) للجهاز العصبي المركزي و المحيطي وهو ما يسمى بالإعتلال المحوري البعيد المركزي و المحيطي (Centriperipheral distal axonopathy) .

والآلية البيوكيميائية للتأثيرات السامة لهذه المواد غير معلومة بالضبط فالتأثير النهائي يكافئ قطع العصب (nerve cutting) وهو ما يسمى بتلف أو فساد واليران (Wallerian degeneration) حيث يلاحظ كل من النهايتين عند القطع واضحة ومنتفخة ميكروسكوبيا كما لو كان قطعا طبيعيا أو كيميائيا ثم تبدأ النهايات في الدخول في التغيرات الفسادية لتفاعل الميلين بين العقد وفي النهاية يتحطما ويتلفا معا مع ما تبقى من المحور بعملية الإلتقام (Phagocytosis) ونجد أن جسم الخلية و الذي دخل محورها في تغيرات عنيفة كروماتوليئية (Chromatolytic) بينما تنقلص التفرعات الشجرية (shrink) .

و تتجمع خلايا شوان كاستجابة لجسم الخلية للضرر في المحور في تجمعات ويحدث إزالة للميلين وزيادة في النشاط التخليقي بجسم الخلية مع انتفاخ وأذابة (dissolution) لأجسام نسل وحركة النوية تجاه غشاء الخلية (تحلل كروماتوليئي) و التي تشير بتخليق بلازما جديده بالمحور حيث تنتقل العناصر المخلقة بطول المحور .

وتقسم الكيماويات التي تحس مرض محور الخلية البعيد إلى قسمين:

- ١-مرض محور الخلية والنتاج عن التعرض لمركب أورثو-كريبزول فوسفات و الذي يظهر ندب (focal) أو عديد من الندب المتراكمة بالإندوبلازم الشبكي الناعم (Smooth Endoplasmic Reticulum : SER) قبل فساد المحور البعيد.
  - ٢-انتفاخ المحور لتراكم الخيوط (filament) نتيجة التعرض لثنائي كبريتيد الكربون و الأكريلاميد و الهكسان العادي وهنا يجب التنويه بأن هذه الخيوط تنتقل بانتقال محوري بطيء وبالإندوبلازم الشبكي بواسطة نقل محوري سريع . أما الفساد الذي يبدأ بعيدا ( Distally ) والمعروف بأسم الموت الخلفي ( Dying back ) و هو الذي يمتد إلى جسم الخلية شكل رقم (٣-٥) .
- والعديد من التوكسينات المحورية تؤدي لعدم انتظام إنتاج الطاقة الخلوية وهو السبب الرئيسي في السمية .



شكل رقم (٣-٥) : فساد المحور من الخلف (Dying back Axon Degeneration)

ويتميز المرض المحوري لمحور الخلية كما سبق إلى:

أ-مرض محوري بعيد (Distal Axonopathy) :

وهو أما ناجم عن تلف مباشر للخيوط العصبية (Neuro filaments) مع الأجزاء المتعرضة لوقت طويل أي الأجزاء البعيدة بطول المحور و التي تتأثر في البداية . أو ناجم تأخر النقل المحوري للخيوط العصبية حتى أن الجزء البعيد من المحور لا يمد بكفاءة .

ب-مرض محوري قريب (Proximal Axonopathy) :

و احدي أشكال هذا المرض ينتج من التعرض لمركب : بيتا و بيتا-ايمنو داى بروبيو نتريل (B,B-Imino di propyo nitrile : IDPN) و التي غالبا ما تستخدم في بعض الأحيان كنموذج لإظهار مرض الخلية الحركي بالحيوانات (Motor neuron disease) حيث يكون تأثيرها الأولى تأخير النقل المحوري للخيوط العصبية للجزء القريب من المحور فينتفخ هذا الجزء ويضمحل (Atrophy) الجزء البعيد المحور.

و كثير من السموم و الملوثات البيئية (Environmental toxicants & pollutants) تؤثر على محور الخلية ولهذا تسمى بالسموم المحورية (Axonic poisons) مثل مركب الددت (DDT) و العديد من مماكاناته (Analogues) و هو مييد كلوريني عضوي (Chlorinated hydrocarbon) شكل رقم (٣-٦) وكذلك البيريثرويدات (Pyrethroids) والمؤدية لإثارة محور الخلية (Excitation) الحامل للرسائل (Carrying messages) في صورة نبضات كهربية (سيالات عصبية : Nerve impulses) لوجود اختلاف في الجهد الكهربي (Electric potential) بين داخل وخارج الغشاء المحدد لمحور الخلية العصبية .

ويمكن تتبع تأثير عدد كبير من الكيماويات السامة المؤدية لأمراض المحور البعيد (Distal axonopathies) أو بالغلاف الميليني للمحور (Myelino pathies) كذلك جسم الخلية (Neuropathies) باستخدام الطريقة التي نفحص فقط مكانين وهما: النخاع المستطيل (Medulla oblongata) و العصب (Tibia) وهنا تستخدم تقنية خاصة لتثبيت النسيج (Tissue fixation) وبصبغات مناسبة.

كما يمكن استخدام تقنيات بيوكيميائية لتقدير أسترات الكولسترول في البلازما أو أفراد مستويات من أنزيم بيتا -جليكوروبنديز و أنزيم بيتا-



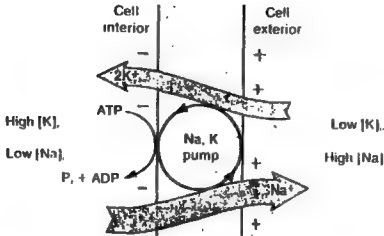
جلاكوسيديز وهما مميزان لفساد واللييرين (Wallerian degeneration) كذلك قياس مستوى أنزيم الكولين أستيريز بالبلازما وكرات الدم الحمراء والمخ لمعرفة نسبة التنشيط خاصة مع السموم أو المبيدات المثبطة لها كالمبيدات الفوسفورية والكريماتية العضوية .

و إذا أمكن توصيل داخل الغشاء بخارجة بموصل جيد فإن تيار سوف ينساب و حجم هذا الجهد سوف يختلف بعض الشيء ولكن ٧٠ ملليفولت وهى القيمة العامة و بالتالى يمكن القول أن غشاء الخلية مستقطب (Polarized) وهذا الاستقطاب أو الاختلاف في تركيز الأيونات بالداخل ( حيث تركيز أيونات البوتاسيوم أعلى بالداخل عن الخارج ) والخارج ( حيث تركيز أيونات الصوديوم والكلور أعلى عن الداخل )

فالنبيضات ( Impulses ) أو السيل العصبي الذي ينقله المحور عندما تتكلم الخلية العصبية للخلية المجاورة لها فإنها تأخذ شكل العكسية المؤقتة للقطبية فإذا وضع الكترود بالمحور وسجل الداخل والخارج في وضع الراحة نجده يسجل ٧٠ ملليفولت وعند مرور السيل يكون الغشاء غير مستقطب أي إنخفاض الجهد للصفر وهنا تحتاج لحدوث استقطاب عكسي قليل مع الجهد الوصول إلى ١٠ ملليفولت مع سالبية خارج الغشاء وفى وقت قصير ( ١ مللي ثانية ) فإن الجهد في طور الراحة (Rested phase) و الذي يأخذ شكل موجة لا استقطاب (Depolarization) بسبب نفاذية الصوديوم لداخل المحور (والتي يبلغ تركيزه عشرة أمثال تركيزه بالخارج) فتسبب إيجابيته فإذا كانت بوابة الصوديوم (Na-gate) تفتح سريعا حيث يتدفق الصوديوم بتركيز متدرج وبعد ١ مللي ثانية تغلق بوابات الصوديوم مرة أخرى بشدة وتسمى بظاهرة ( Sodium inactivation) وبعد فترة قصيرة يظهر الغشاء زيادة في نفاذية البوتاسيوم وهنا ينخفض تركيزه في الاتجاه العكسي فيزداد تركيزه ويعاد التركيز المتدرج بين داخل وخارج الخلية وتسمى عملية حركة أيونات الصوديوم والبوتاسيوم بمضخة الصوديوم -بوتاسيوم (Na-K pump) حيث تحتاج لطاقة لرفع الصوديوم لخارج العصب ورفع البوتاسيوم لداخل العصب وكلاهما ضد التدرج في التركيز (Gradient against concentration) وتتميز هذه المضخة بملازمتها في



العمل لأنزيم (Na-activated ATP-ase) لكسر جزيء الأدينوسين ترائي فوسفات (ATP) و توجد فقط في الأغشية المثارة ن شكل رقم (٧-٣) .



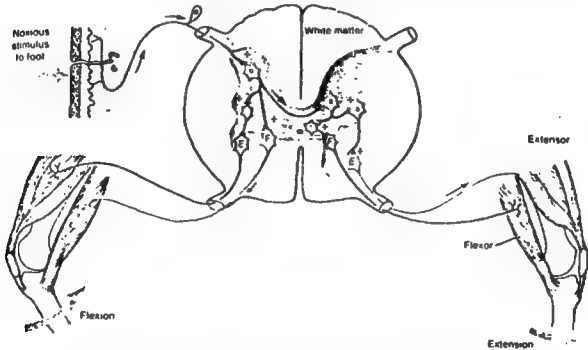
شكل رقم (٧-٣): المشاركة المباشرة وغير مباشر لمضخة الصوديوم

في جهد الراحة (تكون نسبة التبادل ٣ صوديوم : ٢ بوتاسيوم  
تساهم المضخة مباشرة في جهد الراحة بإزالة الشحنة الموجبة  
من داخل الخلية و لثبات تركيز البوتاسيوم العالي الداخلي فإن  
المضخة تسهم و بطريقة غير مباشرة في جهد الراحة )

و الاختبار الأكثر تخصصا و المنفذ لمثل هذه المجموعة من الكيمائيات السامة كالمبيدات الهيدروكربونية العضوية كالذد (DDT) وكذلك السموم الطبيعية النباتية كالبيريثرويدات ( Botanical poisons : Pyrethroids ) هي قياس الناقل المنبه لأنزيم أدينيلات سيكليز ( Adenylat cyclase ) وكذلك أنزيم - Na/k (ATP-ase) فهي اختبارات خاصة جدا بالمواد السامة المؤثرة على وظيفة المستقبل (Receptor function) وكذلك تثبيط أنزيم الكولين أستيريز ( كما في حالة السموم الفوسفورية العضوية و السموم الكرباماتية العضوية) فالذد و البيريثرويدات تؤثر على توصيل النقص ويمكن دراسة ذلك التأثير بالتقنيات الأليكتروفسيولوجية (Electro physiological techniques) .

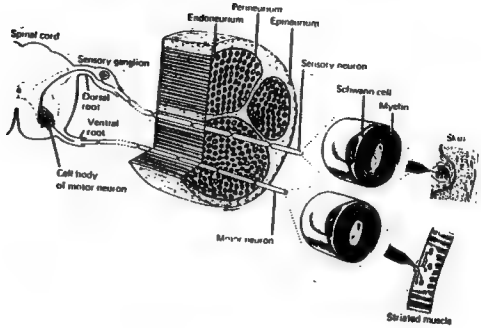
## التغيرات في الصفات التوصيلية نتيجة التلف التركيبي (Structure damage)

يمثل الشكل التخطيطي التالي رقم (٢-٨) خلية عصبية محركة (Motor neuron) حيث يمثل المحور العصبي والمتصل بالعضلة و خلية حسية (Sensory neuron) في حين يجري محور الليفة الحسية الموردة (Afferent) من الخلية أو العضلة للجهاز العصبي المركزي فهذه الألياف الطولية (محاور الخلايا العصبية) حساسة للعديد من المواد الكيميائية والسموم والملوثات البيئية و التي تكون نشطة بطرق بيوكيميائية عديدة ولكن الصفة العامة المميزة للتسمم بها هي تأثير النقل المحوري (Axon transport)، شكل رقم (٢-٩).



شكل رقم (٢-٨) : رسم تخطيطي يوضح نوعي الخلايا العصبية الطرفية

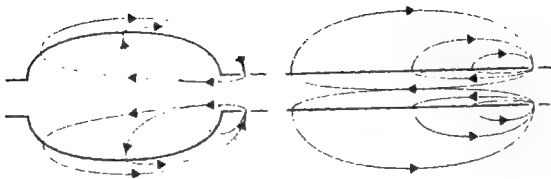
(Peripheral neurons) والخلايا العصبية الحسية (Sensory) (والتي تنقل معلومات الإحساس من الخلية أو العضلات والخلايا العصبية المحركة (motor) والتي تنقل المعلومات إلى العضلات الهيكلية) (وبلاحظ أن جسم نوعي الخلية يكون في العقد الشوكية (Spinal ganglia) والحبل الشوكي (Spinal cord) على الترتيب).



شكل رقم (٩-٣): الألياف الحسية و الحركية بعصب طرفي

#### التلف التركيبي للمحور (Structure damage) :

إن التلف في الألياف العصبية سواء كان ميكانيكي أو كيميائي الأصل فغالباً ما يصاحب بانتفاخ وتقلص الليفة (Fiber swelling or constriction) وبالأخذ في الاعتبار المعرفة الطبيعية الحيوية يمكن الفرض بأن هناك تشوهات (Deformations) ربما تنضج من الاضطرابات في توصيل النبضات كاتخفاض في معدل التوصيل أو وقف أو سد كلى لجهد الفعل وبفرض ذلك أثناء تطور انتفاخ المحور وأنه لا توجد تغيرات أساسية حادة في تركيب الغشاء فإن وقف النبض يمكن شرحه كما يلي بالشكل رقم (١٠-٣) :



شكل رقم (٣-١٠) : تولد جهد الفعل (action potential conduction) بواسطة الدوائر الموضعية للتيار (Local current circuits)

فعلى اليسار بالشكل السابق تظهر أهم ظاهرة كهربية حادثة بينما جهد الفعل يصل حيث يظهر المحور جهد فعل على اليسار و تمثل الفتحة بالغشاء قنوات الأيونات و التي من خلالها تتحرك أيونات الصوديوم و الكالسيوم ، فحركة الأيونات تسبب تيار دائري موضعي يتطور حول المساحة النشطة وهذا التيار سوف يزيل استقطاب الغشاء الذي مازال غير نشط ولهذا فأي جهد فعل يمكن وأن يظهر كثيرا وهذا سبب كون جهد الفعل غالبا ما يشير إلى ظاهرة انتشار ذاتية (Self-propagating phenomena) .

أما في الجانب الأيمن من الشكل فيظهر التتبع الحادث في المحور المنفتح وتغطي التيارات الدائرية الموضعية أكبر مساحة ممكنة من الغشاء وبالتبعية فإن كثافة التيار سوف تقل طالما أن عدم الاستقطاب المتولد يكون موضعي والخفض في عدم الاستقطاب يمكن أخذه في الاعتبار بأن الحد الحرج ليس طويلا وهذا في حالة ما إذا سبب الانتفاخ وقف أو سد التوصيل.

أما إذا لم يحدث وقف للتوصيل فإن توصيل متأخر سوف يلاحظ وهذا التأخر يكون قائم كما يلي:

فإذا كان الغشاء رقيق جدا ويفصل طبقتي سائلين موصلين و بسعة معقولة ( حوالي ١ ميكروفرات (MF/سم<sup>٢</sup>) و أي تيار يمر خلال الغشاء له تصرف (Discharge) لهذه السعة وهو ما يأخذ وقت .

ويلاحظ أن الغشاء يأخذ وقت لكي يزال عدم استقطابية وهي في حالة الانتفاخ عن المساحة الغير منتخه وهذا هو لماذا عند الإنتفاخ فان جهد الفعل يكون متأرجح (hesitate) للحظة .

وهناك ظاهرة أخرى و التي ربما تحدث عند الانتفاخ وهي الانعكاس (Reflection) أو ما يسمى بالتكرار (Repetitive) فبعد تنبيه الخلية المستمر لإنتاج جهد الفعل لفترة من الوقت نجدها تستمر في الاتجاه الخاطئ و التآخر الناتج عن الانتفاخ ربما يكون كبير فالغشاء و الذي يصبح منعكس (Refectory) نتيجة مرور جهد الفعل يأخذ وقت كافي ليصبح مثار مرة أخرى وهنا يصل مرة أخرى لقيمة الحد الحرج بواسطة تيار الاستقطاب والذي مازال موجود وطالما أن جهد الاستقطاب سوف يعود للخلف في الاتجاه الذي أتى منه ( الانعكاس).

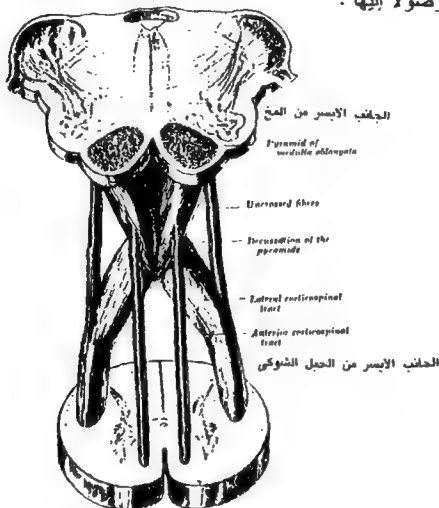
ويجب التنويه بان عدم الانتظام في التوصيل إلى هذا الحد يعطى الصورة لظاهرة مماثلة في القلب وطالما نضع ذلك في ذهننا بان السابق يتضمن خلية واحدة فقط بينما القلب يعامل كنسيج كامل.

والتيارات الدائرية الموضعية لها أهميتها القصوى في التقنيات الاليكتروفسيولوجية المناقصة وهذه التقنيات يمكن استخدامها لتقدير التلف الناجم عن التسمم بالسموم العصبية بالحيوان وبالبشر.

وربما من المحتمل أن تكون هناك مسارات أخرى يكون فيها الإحتراف بالجهاز التوصيلي للخلايا العصبية المتضمنة لإضطرابات في النقل و التي ربما تتطور ، وبعد كل هذا يفترض أن تركيب الغشاء لا يتغير بالسموم العصبية فتنوات الأيون طالما تكون جزء من الغشاء يحتاج إلى إحلال منتظم (Regular replacement). فالتغيرات في تركيب فتوات الأيون بالغشاء يعتقد أنها تسبب اضطرابات في التوصيل وهو ما يماثل كلا العمليات الحادثة و تأثيرات كثيرة متخصصة يعتقد أنها بتأثير المواد المؤثرة على الألياف الحسية أولا ثم تخريب وتلف الألياف الحركية فقط في المراحل الأخيرة.

فعقب ظهور سمية المضاد الحيوي للأورام دوكسوروبيسين (Doxorubicin)

على العقد الحسية ربما تفقد وظيفتها تماما بينما الخلايا المحركة مازالت سليمة (تأثير حركية :كينيتكية السم) وبعد هذا تتركز العقد الحسية خارج الحبل الشوكي ، شكل رقم (٣-١١) بينما تتركز الخلايا الحركية في القرن البطني بالحبل الشوكي (Ventral horn) ولهذا يعتقد أن الخلايا الحسية أكثر الخلايا وصولا إليها .



شكل رقم (٣-١١) : رسم يوضح اتصال الجانب الأيسر من المخ بالجانب الأيمن من الحبل الشوكي واتصال الجانب الأيمن من المخ بالجانب الأيسر من الحبل الشوكي ( حيث تعبر أغلب الألياف الحسية الحركية إلى الجانب الأخر عدا عدد قليل منها يبقى في نفس الجانب )

والمواد الكيميائية التي لها تأثير عكسي تماما ( أي أنها تخرب وتلف الخلايا الحركية أولا ثم الخلايا الحسية) و المسماة بظاهرة المرض العصبي المتأخر (Delayed neuropathy) و الذي يحدث بالسموم الفوسفاتية العضوية وربما أثناء التسمم المستمر يتطور الانتفاخ ويكون من المحتمل حدوث ظاهرة (Cross talk) وهي ظاهرة تنبيه محور نشط لمحور آخر متأخرا له نتيجة التيارات الدائرية الموضعية فتحت الظروف العادية فإن التيارات الدائرية الموضعية تكون موجودة ولكن ترتب (rigid) المحاور و تأثيرها المنعزل بالغلاف الميليني يمنع هذه التيارات من تنبيه المحاور المجاورة .

ومن أمثلة السموم و الملوثات البيئية والمواد الكيميائية السامة له ما يلي :

١-أكريلاميد : وهي إحدى مواد الصناعة الخام والمتعرض لها الكثير خاصة العمال العاملين في مصانع تخليقها أو نواتجها الثانوية .

٢-إيسونيازيد: وهو مضاد بكتيري شائع الاستخدام لمرضى السل (Tuberculosis) .

٣-هكساديون: و يعد كممثل للمذيبات العضوية كالهكسان العادي ويتعرض له كثيرا من العاملين بالمعامل ومصانع الكيماويات و البتروكيماويات .

٤-بيتا-إيمينوبروبيونتريل ( $\beta$ -IDPN) : وهي إحدى المواد الخام في صناعة الألياف البلاستيكية

٥-الكالويدات الفينكا: خاصة الكالويد فينرستين (Vineristin) والكالويد فينبلاستين (Vinblastine) وكلاهما يستخدم لوقف النشاط البيولوجي للخلاية (Cytostatics) .





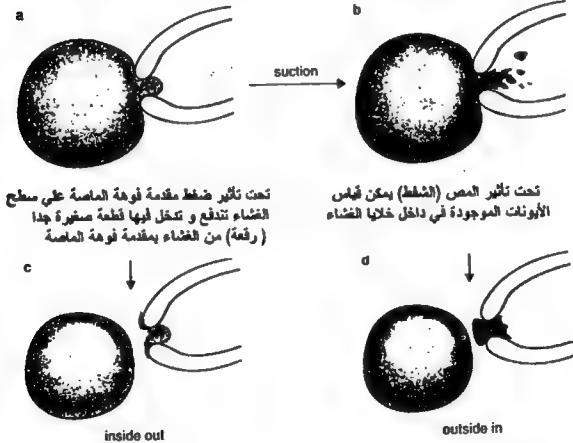
## الباب الرابع

السموم و الملوثات البيئية المؤثرة على  
قنوات الأيونات



## السموم المؤثرة مباشرة على قنوات الأيون (Ion-Channels)

ينتج جهد الفعل (Action potential) كنتيجة لوجود قنوات الأيون ذات الجهد المثار (Potential excitable ion cannal) في الغشاء العصبي ، وإذا ما أخذنا في الاعتبار نوعي قنوات الأيون بالمحاور العصبية والمسامية بقنوات أيون الصوديوم والبوتاسيوم وهي أغشية بروتينية متخصصة تنشأ (Protrude) خلال الغشاء في حين قديما تم شرح وجود هذه القنوات بما يسمى بطريقة (Voltage-clamp) و يتم شرحها حديثا بما يسمى بطريقة (Patch clamp method) والموضحة بالشكل رقم (٤-١) التالي حيث تبني هذه الطريقة على ظاهرة أن نقطة الخاصة الشعرية للزجاج تظل ملامسة للغشاء .



تحت تأثير ضغط مقدمة فوهة الماصة على سطح الغشاء تتدفع و تكحل فيها قطعة صغيرة جدا (رقعة) من الغشاء بمقدمة فوهة الماصة

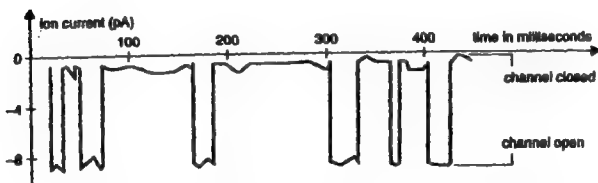
تحت تأثير المص (المشطب) يمكن قياس الأيونات الموجودة في داخل خلايا الغشاء

### شكل رقم (٤-١): طريقة ملزم الرقعة (Patch clamp method)

والتي تتضمن ضغط ماصة دقيقة نظيفة في مواجهة الخلية حتى تتكون سدادة محكمة (giga-seal) بين الجدار الزجاجي وغشاء الخلية نتيجة المقاومة الناتجة بين الزجاج والغشاء

وهذا التلامس يكون ضيق و محكم (tight) حتى أن الجسيمات المذبذبة الصغيرة كالأيونات لا يمكنها المرور و تكون النتيجة هي أن جزء من الغشاء والغير ملامس مع الماصة يكون معزول تماما خلال الماصة فإن التيار المار خلال هذا الجزء من الغشاء ( الرقعة Patch ) يتم قياسه .

والتيارات الأيونية خلال هذه المساحة الدقيقة جدا من الغشاء يمكن أيضا دراستها مع التحكم الكامل في تركيب السوائل بكل جانبي الغشاء وهذه الطريقة توضح طبيعة ووظيفة قنوات الأيون ، شكل رقم (٤-٢) فهذه القنوات لا توصل باستمرار ولكنها إما مفتوحة أو مغلقة (Striking). و طالما أن قنوات الأيون مفتوحة أو مغلقة فيمكن أن يستدل (deduced) من عدم مرور التيار خلالها .



شكل رقم (٤-٢): تسجيل قنوات الأيون بطريقة (Patch clamp method)

ونتائج هذا الشكل تبين مدى تأثير الأسيتيل كولين بقناة الأيون في خلية عضلية :

أ- قناة الصوديوم (Na-cannal):

وهي المسؤولة عن الاستقطاب السريع خلال جهد الفعل . وهي بروتين به ثقب تمر خلاله أيونات الصوديوم اختياريًا ، شكل رقم (٤-٣) وتعتمد الاختيارية في النفاذية على جهد الغشاء في هذا الاتجاه.

ولقناة أيون الصوديوم البتين للقلع هما :  
• آلية قفل البوابة (m-gate) : خلال جهد الراحة للغشاء وتفتح سريعا  
خلال اللا استقطاب وغالبا ما تشير في بعض الأحيان  
إلى تنشيط الصوديوم (Na-activation) .

• آلية قفل البوابة (h-gate) : وتفتح خلال حالة الراحة (Resting state)  
ونقل أكثر ببطء عن البوابة الأولى (m) بعض الشيء  
خلال اللا استقطاب . وهذه الآلية تشير لعدم تنشيط  
الصوديوم (Na-inactivation) .

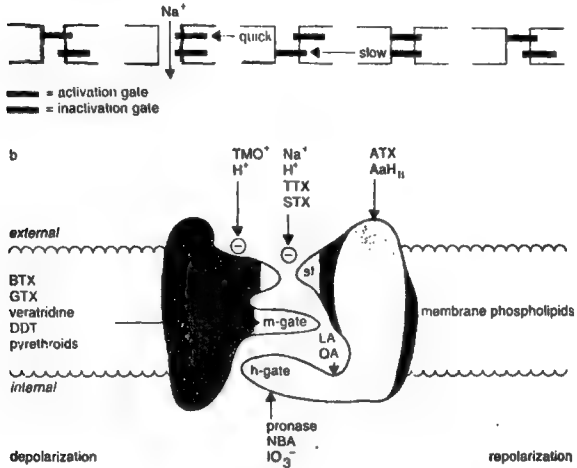
وعلى تفتح البوابة (m) عند اللا استقطاب لبدء جهد الفعل أي بدء تدفق  
أيونات الصوديوم (Na) ويقلها فإن البوابة (h) تبدأ في إعادة القطبية جزء من  
جهد الفعل.

كما سبق يتضح أن قناة الصوديوم البروتينية (Na-channel protein) هي  
جزء معقد جدا ولهذا فليس مدهشا أن هناك مواد متفاوتة لها مدى واسع  
من التأثيرات على هذه القناة .

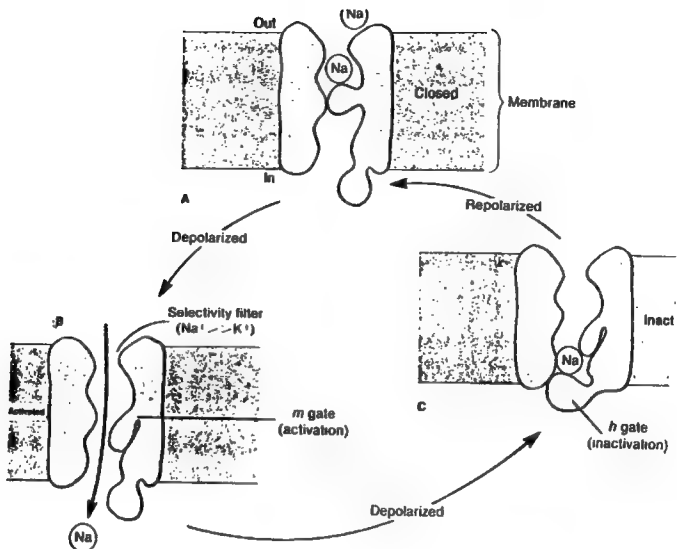
حيث تؤدي تترادوكسين (TTX) و ساكسيتوكسين (STX) وأيونات  
الهيدروجين ( $H^+$ ) إلى سد المرشح الاختياري (sf) ويرتبطوا بالموقع السالب  
الشحنة مثل أيونات الصوديوم . حيث تجعل مادة تـراي ميثيل أوكسونيم  
(TMO) غير مثارة للنترادوكسين (FTX) و تخترل نفاذيتها للصوديوم ، و  
ترتبط مادة تـراي ميثيل أوكسونيم (TMO) مع أيونات الهيدروجين بالوقع  
السالب الشحنة الثاني في النهاية الممتدة لقناة الأيون . ويمنع أنزيم  
البرونيز (Pronase) و مادة نـبرومواسيتاميد (NBA) و أيونات اليودات ( $IO_3$ )  
قفل البوابة (h-gate) بداخل الغشاء ، شكل رقم (٤-٤) .

أما التوكسين البحري (Sea anemone : ATX) و سم العقرب ( $AaH_{III}$ ) فيؤديا  
نفس التأثير و لكن لهما مناطق تأثيرهما الخاصة على خارج الغشاء .

أما الباتراكتوكسين (BTX) و الجراياتوتوكسين ( GTX : Grayanotoxine) و الغيرأترايديين (Veratridine) والمبيد الحشري الدنت و اليريسثرويدات فتثبت البوابة (m-gate) علي الوضع المفتوح .  
أما المخدرات الموضعية مثل و مركبات الأمونيوم الرباعية فتؤدي إلي قفل وسد بوابة الصوديوم المفتوحة وأرتباطهما يدفع بقفل البوابة (g-gate) .



**شكل رقم (٤-٣) : وظيفة قناة الصوديوم**  
 أ- تخطيط يوضح قفل و فتح القناة خلال جهد الفعل  
 ب- تخطيط يوضح بروتين قناة الصوديوم في الغشاء العصبي



#### شكل رقم (٤-٤) : المراحل الكبرى لقناة الصوديوم :

- أ- قبل إزالة الاستقطاب (Depolarization) القناة لا توصل نتيجة قفل البوابة (m)
- ب- تنشيط حالة الاستقطاب (Depolarization) قناة الصوديوم و توصل نتيجة فتح البوابة (m) وهنا يكون التوصيل عالي ويعوق كل الأيونات وله اختيلارية عالية تجاه الصوديوم أكثر من البوتاسيوم أو الكالسيوم
- ج- ما زالت البوابة (h) في نهايتها الداخلية مغلقة تحت تأثير الاستقطاب مسببة عدم تنشيطها و بإعادة الاستقطاب تفتح البوابة (h) وتقلل البوابة (m) وتكون البوابة جاهزة الآن للتنشيط باللااستقطاب جديد

وبين الشكل التالي رقم (٤-٥) التركيب الكيميائي لبعض المواد والتي تنشط قنوات الصوديوم فظل مفتوحة أو مواد غير منشطة تسد قناة الصوديوم .

#### ب- قناة البوتاسيوم (K<sup>+</sup> ion canal):

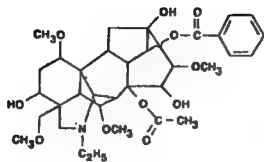
أظهرت التجارب وجود العديد من قنوات البوتاسيوم لكل منها صفاتها الفارماكولوجية المميزة . فبعض هذه القنوات تظهر متمركزة أساسا على نهايات العصب وجسم الخلية (Pepikaryon) أكثر منها على المحاور . وليست هناك مواد سامة عصبيا معروف أنها تعمل إختياريا على قنوات الكالسيوم في المحاور .

والعديد من الكيماويات ذات التأثير المخدر مثل المذيبات العضوية المتطايرة توقف وظيفة كلا من قنوات الصوديوم والبوتاسيوم . وكمثال للأنواع المختلفة لقناة البوتاسيوم هي قناة البوتاسيوم السريعة (Fast K-channel) و التي تتفاعل مع جهد الغشاء في طريق أو مسار مختلف تماما ، بالإضافة لذلك تظهر قاعدة و التي تختلف كلية عن قناة البوتاسيوم المحورية (Axonal K canal) . قناة البوتاسيوم السريعة يمكن وأن تسد بواسطة ٤-أمينو بيريدين .

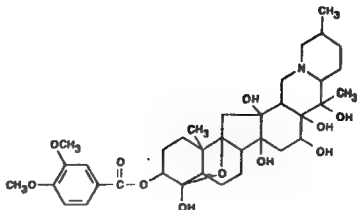
و أخيرا فهناك اهتمام خاص لقناة أيون الكالسيوم و التي يظهر أن لها مهمة و واجب خاص لإرتباطها بظاهرة كهربية الغشاء مع عمليات أخرى ، ففي الخلايا العضلية على سبيل المثال ترتبط قنوات الكالسيوم بظاهرة كهربية الغشاء مع التضاد (Contraction) . ففي الخلية العصبية ترتبط قناة الكالسيوم مع ظاهرة الكهربية للغشاء والمرتبطة مع العمليات الإفرازية.

وتظهر الأيونات الثنائية كالمنجنيز و الكوبلت و الكاديوم والنيكل و كأنها قادرة على سد قنوات الكالسيوم بدرجة معقولة ومحتمل أن يكون ذلك جزء من سميتها كمعادن .

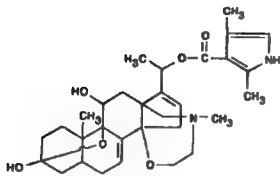




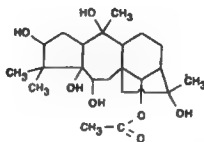
aconitine



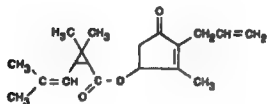
veratridine



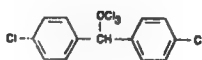
batrachotoxin



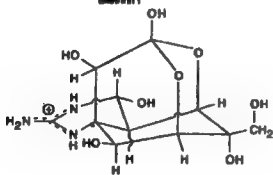
grayanotoxin I



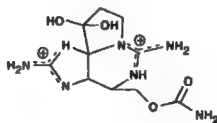
althrin I



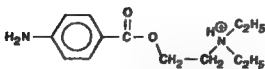
DDT



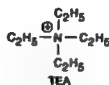
TTX



STX



procaine



TEA

شكل رقم (٤-٥): المواد المنشطة والغير منشطة والمؤدية لقتل و صد  
قنوات الصوديوم.

أمثلة للمواد السامة و الملوثات البيئية والعقاقير والكيمائيات المؤدية  
لتسمم المضخة والبوابات :

١- مركب ددت (DDT) ومما كفتة (AnaLogues) :

حيث يؤثر مركب الددت على النقل المحوري (Axonic transmission) و  
تأثيره غير متساوي على كل المحاور فله تأثير أقل على المحاور الحركية  
للعضلات .

وبالنسبة للمحور العملاق (Giant axon squid) والهام للفسيولوجست لكسبر  
قطرة ( ص . ملغم ) فهو غير حساس لمركب الددت في حين محاور الخلايا  
العصبية الحسية ( محاور الأعصاب ) المرسلات للنبضات تكون حساسة له .

ويؤدي مركب الددت و مماكانته إلى إثارة عالية (high excitation) ثم  
رجفات (Tremoring) وشلل بالنهاية (Paralysis) مما يؤدي للموت ، جدول رقم  
(٤-١) حيث يؤدي لطور ارتفاع ثم هبوط (Rising & Falling phase) فتقف  
البوابات الخاصة بالصوديوم أو تفتح بوابات البوتاسيوم فتح غير كافي حيث  
هناك ثلاث عوامل أيونية تحدث لجهد الفعل:



أ- تؤدي زيادة نفاذية الصوديوم إلى نقل تيار الصوديوم لفتح بوابات  
الصوديوم فتؤدي لطور ارتفاع وظهور جهد الفعل .

ب- الزيادة المتتالية في نفاذية الكالسيوم (K) و الذي يزدوج مع الخطوة  
التالية (ج) .

ج- عدم نشاط الصوديوم (Sodium inactivation) فتقف نفاذية الصوديوم لقفل  
بوابة الصوديوم نتيجة نقص جهد الفعل .

وهنا يكون تأثير مركب الددت هو تأخير عدم نشاط الصوديوم وهو  
التأثير الذي يساهم مع عقار فيراتريدين (Veratridine) وزيادة قليلة لكبح زيادة  
نفاذية البوتاسيوم (K) وهذين التأثيرين لهما نفس النتائج: طور هبوط  
(سقوط) جهد الفعل يتأخر حيث لا يمكن أن يستعيد المحور مظهر الراحة  
فيثا مرة أخرى .

جدول رقم (٤-١): تأثير مركب الدنت ومما كثافة بتركيز ٦٠ مول على  
محاور السمك من النوع (Gray fish giant):

$R-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{X})-\text{C}_6\text{H}_4-R$					
مركبات تؤدي للإثارة والإعاقة معا		مركبات تؤدي للإعاقة أو المسد (blocking)		مركبات تؤدي للإثارة (Excitation)	
X	R	X	R	X	R
$\text{CCl}_3$  	$\text{CHO}$  $\text{Cl}$  $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	$\text{CCl}_3$ $\text{CCl}_3$	$\text{NH}_2$ $\text{OH}$	$\text{CCl}_3$ $\text{CCl}_3$ $\text{CCl}_3$ $\text{CCl}_3$ $\text{CCl}_3$ $\text{CCl}_3$ $\text{CH Cl}_2$ $\text{CH Cl}_2$	$\text{Cl}$ $\text{NO}_2$ $\text{CH}_3\text{O}$ $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ $\text{C}_3\text{H}_7\text{O}$ $\text{o-Cl, p-Cl}$ $\text{Cl}$ $\text{C}_2\text{H}_5$

## ٢- السموم البيريثرويدية (Pyrethroids poisons):

تؤدي السموم البيريثرويدية إلى إثارة عالية للمحور يتبعه إعاقة (blockage) تؤدي لحالة عدم تنشيط الصوديوم كما أنها تكبح (Suppressed) إمتداد زيادة نفاذية الصوديوم والنتيجة عن انخفاض جهد الفعل المرتفع وتتطور الإثارة بشدة وتسبب في الغالب نفس حالة التسمم مع مركب الدنت .

## ٣- مركبات الزرنيخيك (Arsenic compounds):

ترتبط مركبات الزرنيخيك مع حمض الليبويك (Lipoic acid) مما يؤدي إلى اضطراب وظيفة أنزيم كوكاربوكسيلاز (Co-Carboxylase).



## الباب الخامس

السموم النازعة للميلين والسمية  
العصبية المتأخرة



## السموم الفازعة للميلين ( السموم الممرضة للميلين )

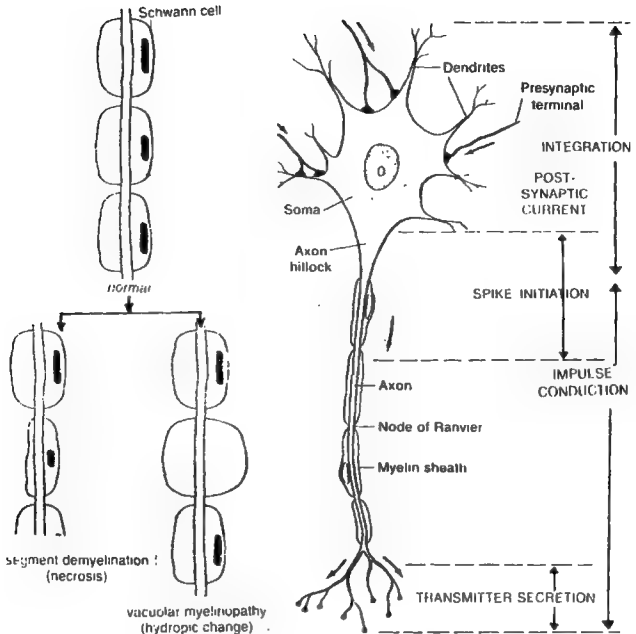
### Demyelino toxins (Myelinopathy)

تغلف المحاور في الجهاز العصبي الطرفي : (Peripheral Nervous System : PNS) بغلاف ميليني (Myeline sheath) يقطع (Interrupted) فقط بعقد رانفييه (Ranvier nodes) .

و هناك مجموعة كبيرة من المواد تؤثر أوليا على الغلاف الميليني والمعروفة بالسموم الميلينية (Myelino toxins) حيث تؤثر هذه السموم على الخلايا المسؤولة عن تكوين الميلين : خلايا شوان (Schwann cells) . وعموما فانه بمجرد أن عملية نزع الميلين لم تتطور بعد ولم تتبع بغشاء المحور فان التوصيل لا يتوقف أو يسد تماما ولكنه ينخفض لأن فعل غلاف الميلين يتلاشى (diminished) ، شكل رقم (١-٥) .

والمحور المعزول (Insulated axon) يغلف بغلاف ثنائي وهو الصفيحة العصبية (Neurilemma) وتتكون من خلايا شوان (Schwann cells) وهي خلايا لها نفس وظيفة خلايا أوليجودندروسيت في الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System: CNS) فهي غنية بالليبيدات وتقوم بالعزل الكهربائي (Electrical insulation) وربما يحتوى المحور الميليني على بضعة إلى عدة دسات من خلايا الميلين وكل صفيحه (Lamella) تتكون من طبقتين ثنائية الجزيء الليبيدي وبسمك ٣٥ أنجستروم بينهما طبقة بروتينية بسمك ٢٠-٣٠ أنجستروم .

والتلف الحادث لغلاف الميلين على سبيل المثال يحدث بالفوسفات العضوية ربما يوقف أو يسد (Block) توصيل النبضات العصبية مؤدية لمشال وضعف حسي (Sensory impairment) فالقصد في الغمد الميليني أو إزالة الميلين (Demyelination) يمكن وأن ينتج فعل سام مباشر (Direct toxic action) على تركيب الغشاء .



شكل رقم (٥-١) : مرض (علة) الميلىن (Myelinopathy)

وعموما تؤدى السموم النازعة للميلىن لتلف الخلايا المكونة للميلىن (ذبول خلايا الأوليجودندروسيت (Oligodendrocyte) أو تلف خلايا شوان بالجهاز العصبي الطرفي أو الذبول الطويلة للخلايا المتكون منها الميلىن . كذلك فهناك مسببات أخرى لتلف الميلىن تتضمن تثبيط أنزيم الكربونيك أنهيدريز (Carbonic anhydrase) و أنزيمات أخرى تتضمنها عملية النقل للأيونات والماء وتثبيط الأنزيمات المتضمنة في عملية الأكسدة الفوسفورية



مسببه نقص في مستوى الأدينوسين ترائى فوسفات والمستخدم للعديد من وظائف النقل والمسك المخليبي للمعادن .

كذلك هناك العديد من أمثلة التوكسينات العصبية (Neurotoxins) و التي لها فعل مباشر على غلاف المييلين مثل العديد من حالات التسمم الناجمة عن ترائى إيثيلتين (Triethyltin) بفرنسا وهو أما مميت (Fatal) أو يسبب عدم المقدرة الدائمة عقب إستخدام مركب (Stalino) وهي تجهيزه لمعاملة حب الشباب (acne) والملوثة بالترائى إيثيلتين.

كذلك لوحظت حالات وفاة كثيرة بين الأطفال المستخدمة لبودرة التلك والمحتوية على 6% هكسا كلورفين بدلا من 3% وسميتها الخلوية ناجمة عن عدم إزدواج تفاعل النفسرة التأكسدية (Coupling of phosphooxidation reaction) ونزع المييلين ربما أيضا يكون نتيجة فعل مباشر على خلايا الأوليجو دندروسيات وخلايا شوان.

كذلك يلعب هذا الدور الرصاص بجانب التوكسينات العصبية و الذي يتداخل مع نقل أيونات الكالسيوم في خلايا شوان كذلك فمركب ترائى بلرانول (Triparanol) والمستخدم في العلاج كمثبط لتخليق الكوليستيرول له سمية نتيجة تأثيره المباشر على الغلاف المييليني الدهني.

و إزالة المييلين و الذي به الأديما والفقايع (blebs) و الذي يبين تطوّر الصفحه المييلينه (Myelinic lamellae) سهل التتبع بالميكروسكوب الضوئي لأن الفقايع (blebs) تظهر كحويصلات كما بالشكل السابق .

**أمثلة للسموم و الملوثات البيئية النازعة للمييلين:**

#### ١- ترائى إيثيلين (Triethylene) :

حيث ينصب تأثيره على أنزيم ATP-ase بزوائد خلايا الجليا (Glia) ويسبب تغيير حاد في المادة البيضاء (White matter) وزيادة السائل بخلايا الجليا و إستسقاء بفرغات البروتوبلازم ثم انحلال البروتوبلازم .

كما يسبب إنقسام داخل المييلين بكل الجهاز العصبي ( البصري) وإنفصال المييلين الداخلي وشدّة تشقّقه مع التهاب الأعصاب الطرفية .

## ٢- حمض أيزونيكوتين هيدرازيد (IHH : Iso- nicotine hydrazide) :

يسبب تغيرات حادة بالمادة البيضاء وهو ما يسمى بالإتحلال الأسفنجي (Extensive Spongy decay) وظهور فقاعات بزوائد خلايا الأسيتوسيت وتمدد بالفراغات خارج الخلايا المخية وكذلك يحدث فراغات بالمادة الرمادية (Grey matter) والأوليغو دندروسيت وتتسع نيولها (dilatate axons) ثم تتفصل طبقة الميلين (Splitting myelene layer) يلي ذلك التهاب قوى بالأعصاب الطرفية (Peripheral neuropathy) ويمكن وقفها بتناول بيريدوكسين (Pyridoxine) ثم تلف في النواة الزيتونية السفلى (Inferior Olivary nucleus : IO) .

## ٣- هكسا كلورفين (Hexa chorophene) :

و غالبا ما يستخدم المركب كمضاد للبكتريا (Anti bacteria) و يسبب فجوات بالميلين والأعصاب وبفصوص المخ وقاعدته كما يعيق تخليق الميلين (Inhibit myelene synthesis) و ربما يكون سبب عرقلة أزواج الفسفرة التأكسدية .

## ٤- الرصاص (Lead) :

يؤدي إلى التهاب الأعصاب الطرفية والقشرة المخية في صورة أرتشاح مخي لتورم القشرة المخية . ويعزى هذا نتيجة نزع الميلين أو تثبيط عملية تخليق الميلين . كذلك يؤدي إلى موت الخلايا الهرمية (Pyramid cells) مع تغيرات بخلايا شوان وضمور المحاور العصبية ( مثل مركب حمض أيزونيكوتين هيدرازيد (INH) .  
والجدول رقم (١٠٥) التالي بين الصفات التشريحية المرضية للسمية العصبية للرصاص .

## ٥- الثاليوم (Thalium) :

يؤدي إلى إختلال الخطوة (Ataxia) ثم شلل بنسبة ١٠-١٥% مع ضعف القدمين وألم بالرأس لتلف خلايا القرن البطنى (Ventral horn) وعقد الجذور

الظهرية (Dorsal root ganglia) والنخاع الشوكي مع إنحلال ثانوي لأغلفة الميلين (Secondary Degeneration of axons) لمقدرة أيونات الناليوم علي أن تحل محل أيونات البوتاسيوم المنشط بأنزيم ATP-ase علاوة علي تخريب أغلفة الميلين و بالإضافة إلي انتفاخ الميتوكوندريا وفسادها .

جدول رقم (٥-١) : الصفات المرضية و التشريحية للتسمم العصبي

بالرصاص

المسمة	الصفات التشريحية المميزة
١-مرض المخ (Encephalopathy)	يسبب المرض إجهاد (fatigue) وصداع و موت موضعي (تتركز) في القشرة (Cortex) و تلف بالأوعية الدموية مع اضطراب في ميزان الأحماض الأمينية و اوباما
٢- مرض عصبي محيطي (peripheral neuropathy)	في المراحل الأولى: تنبؤ متأخر فسي مستوي توصيل الأعصاب الحركية بالبشر (Wristor foot drop) في المراحل المتقدمة: فساد محوري فسي الأعصاب المحركة مع إزالة ميلينية منقطعة (Segmental demyelination)
٣- السمية خارج الجسم (In-Vitro toxicity)	إضطراب في وظيفة التآكل وتعزى إلى التنافس مع نقل أيونات الكالسيوم والصوديوم

٦- التيلينيم (Tellunium) :

تستقر جزيئاته داخل خلايا الجليا (Glia) و الليسوسومات و بالتعرض الطويل له ينتشر داخل المادة الرمادية (Grey matter) و يؤدي إلى ضعف العضلات (Muscle weakness) و عيوب سلوكية (Behavioral deficits).

و إطعام الفئران عليّة مع الغذاء يؤدي لشلل هيلنج بالأطراف الخلفية (Hind leg paralysis) نتيجة التهاب الأعصاب الطرفية (Peripheral neuropathy) لحدوث تلف في خلايا شوان و قد الميلين . أما بالفئران الحوامل فيؤدي لتكساع الرحم و عدم ظهور حالات الإجهاض مع الشلل.

٧- الثيامين (فيتامين ب١) و البيريثيامين (Thiamine & Pyriethiamin) :

كما في حالة مرض البيري-بيري (Beri-Beri induced polyneuropathy) و الناتج عن نقص الثيامين و المتداخل مع نشاط أنزيم كو كاربوكسلايز (Co-carboxylase)

٨- السيانيد (Cyanide) :

يؤثر السيانيد على المادة الرصاصية بالمخ في منطقة الهيبوكامبيس (H1) والقشرة الداخلية للمخ مع تلف القشرة الخارجية والمادة البيضاء .  
كذلك يعوق أنزيم السيٹوكروم أوكسيداز فيسبب تسمم خلوي وهبوط الضغط. كما يؤدي إلى انخفاض تركيز الأنزيم بالمادة البيضاء.  
و للسيانيد سمية متأخرة تحت ظروف معينة تمكنه من أحداث الأتوكسيا

٩- إيسونيازيد (Isoniazid) :

وهو عقار يستخدم كمضاد بكتيري شائع الإنتشار و الإستخدام في علاج مرضي السل .

١٠- السيانات (Cyanate):

١١- تراي إيثيل تين (Triethytine):

١٢- داي فيثيريا توكسين (Diphtheria toxine) :

## السمية العصبية المتأخرة (Delayed Neurotoxicity)

أشار العالم Mounter أثناء دراسته لتأثير بعض السموم الفوسفورية العضوية على إيقاف نشاط (تنشيط) أنزيمات التربسين (Trypsin) و الكيموتر سين (Chemotrypsin) و الأليستيريزات (Aliesterases) و أثرها الفعال في انتقال الأيونات عبر الغشاء لا تمثل طرق فعلها إلا من الناحية الفسيولوجية حيث لو حظ أن لبعض السموم تأثيرات عصبية سامة تستمر طويلا (Long Lasting effect) وتتمثل في الشلل نتيجة إلى ارتخاء العضلات (Muscle flaccid) بالاطراف الامامية والخلفية (Fore & Hind limbs) وتحلل لأغلفة الميلين (Degeneration of Myelin sheath) علاوة على تحلل المحاور الخاصة بالحبل العصبي والأعصاب الوركية (Sciatic nerve) أو النخاع (Medulla) وهو مماثل ما يحدث عن نقص الثيامين بالدجاج .

كما لو حظ عقب علاج المصابين بالشلل الرنوي بمادة (Phospho crsoate) ظهور حالات شلل كذلك عقب تناول أصناف الزنجبيل الجاميكي ومستخلص البقدونس وزيت فول الصويا ( بنسبة ٤% ) يحدث شلل لاحتوائهم على الفوسفو كريسوات السابقة ( تراهي أورثو كريسول فوسفات (Tri Ortho cresol Phosphate : TOCP) وهي أساسا مادة مجهزة (Abortifacient) .

كذلك ظهرت نفس أعراض الشلل على عمال مصانع البلاستيك حيث تدخل هذه المادة في تجهيز مادة البولي فينيل كلوريد (PVC) لنوباتها في مذيبات البلاستيك و امتصاصها بأجسام العمال من خلال الأجزاء العارية من أجسامهم أو عند تداول (Handling) المعدات والمنتجات البلاستيكية .

وحديثا أثر ما يسمى بالتأثير العصبي المتأخر (Delayed Neurotoxicity Effect : DNTE) بالتدبيات كالإنسان والدجاج ، حيث يبدأ الضرر بإزالة أغلفة الميلين (De myelination) حيث تتحلل المحاور (Axon degeneration) بدرجات متفاوتة بعد ٨ - ١٠ يوم وتصبح بصورة حلقات

متورمة ثم تتحلل لحبيبات دقيقة وظهور محاور أعصاب طويلة (Long axons) بعد ١٠-١٥ يوم من التعرض لجرعة مفردة (Single dose) و بعد تأثر المحور والأغلفة الميلينية تبدأ الخلايا الخاصة بالألياف المتأثرة في الظهور وكذلك تظهر الخلايا الملتفة الكبيرة بعد ١٢-١٤ يوم بينما لا تظهر الخلايا الرغوية (foam) إلا في اليوم العشرين وهو ما يسمى بالتغيرات الخلوية ، في حين لا تظهر بالخلايا العصبية بالحبل الشوكي أي تغيير حتى اليوم الخامس والثلاثين من التسمم ، أما جهاز جولجي فيتحطم خلال ثلاثة أسابيع من التسمم.

وتعد خلايا القرن الأمامي بالمنطقة القطنية بالحبل الشوكي أكثر تأثراً و تؤدي لتحلل الكروماتين (Chromatolysis) بالأطراف ثم يتجه للداخل ، فليس من الضروري أن تكون السموم المؤثرة على الأعصاب مناهضة لأنزيم الكولين استيريز ولكنها تكون مثبطات للعديد من الاستيريزات أو تتحول بالجسم لمثبطات حيث أشار جونسون لارتباط جزيئات مركب DFP الفسفوري العضوي بروابط تعاونية مع مواضع بالمخ والحبل العصبي مسببة مواضع ضرر كمواضع البروتين الموجود بالمخ و بتركيزات تقارب أنزيم الأسيتيل كولين حيث تحدث القسفرة لبعض هذه المواضع المتخصصة بالمخ والمسماة بالاستيريزات العصبية (Neurotoxic esterase) ولوحظ أن التسمم العصبي المتأخر: الشلل المتأخر يحدث مع معظم السموم المحتوية على مجموعتان من (CCL<sub>2</sub>) حتى عند استخدامها بمستوى تجريع أقل من المستوى السام ، كذلك السموم ذات التركيب البنائي  $(RO)_2P(O)X$  و الفوسفونات  $(RO)$   $R)P(O)X$  و الفوسفينات  $(R)_2P(O)X$  تثبط بعض الاستيريزات التي لها علاقة بالسمية العصبية .

كذلك لو حظ أن معاملة الدجاج المسبقة بالفوسفينيل تعمل على حمايتها من ظهور التأثير العصبي المتأخر للعديد من السموم الكارباماتية العضوية (Carbamates) و السلفونيل كلوريد (Sulfonyl chloride) و الذي يتطلب تحليل إحدى روابط أسترات الفوسفوريك حتى تنتج مجموعة من حمض (mono submitted phosphoric) مرتبطة بالبروتين ولا تظهر هذه المجموعة بعد التثبيت

حيث ثبت أخيراً أن الأستيريز المسئول عن التأخير هو إحدى الاستيريزات المقاومة لفعل اليار اكسون بمخ الدجاج وليس له تأثير فسيولوجي حيث يقوم البروتين الكلي بالمساعدة على فسفرة الموضع الأستراتي ومن ثم تحدث الاستعادة التلقائية لنشاط الإستر المثبط .

وقد تشترك عدة أنواع مختلفة من الحيوانات كالجاموس و البقر والماعز) في حدوث تحلل ميليني (De myelination) لحدوث انهيار وتحلل بالغشاء الميليني بالعصب ولكنها تختلف في درجة استجابتها حيث كانت حالات التسمم بالجاموس أكثر من البقر وكانت النسبة أعلى بالذكور عن الإناث لنفس النوع كذلك كان للعمر تأثيراً فيمكن أحداث شلل وقتل الدجاج عمر سنتين ولا يمكن إحداثه بالدجاج الصغير، فلم تتأثر الطيور عمر سنة فكانت الجرعة ١ ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم لمركب : داي ايزوبروبيل فوسفور فلوريدات ( Di isopropyl phospho fluoridat ) كافية لأحداث الشلل بالدجاج البالغ في حين فشلت في أحداثه مع الدجاج الصغير .  
ولشرح ميكانيكية تأثير السمية العصبية المتأخرة لا بد من وجود نظرية تفي بشرح سبب ومظاهر التأخير في ظهور الأعراض السامة و الاختلافات بين الأنواع في الاستجابة والمراكز العالية التخصص الحادث بها الضرر الهستولوجي ولماذا تكون هذه المواد الفعالة كسموم عصبية ومناهضات لأنزيم الكولين أستيريز رغم وجود العديد من مناهضات الأنزيم الغير فعالة عصبياً .

ولم تظهر للآن نظرية تجيب على النقاط الأربع وما نشر ما هو إلا محاولات تشير بأن الضرر البيوكيميائي يحدث بسرعة عقب التسمم وتأخر الأعراض يرتبط بوجود مادة تمثيل تقل تدريجياً لإيقاف عمليات التمثيل ذاتها والمحدث للضرر البيوكيميائي .

و للأستيل كولين دور في أحدث التأثير السام للعصب فأشار ( Bloch ) بأن فقد نشاط الأنزيم عند الصفيحة الحركية ربما يكون السبب في حدوث الشلل لكنه لم يشرح أسباب تأخير ظهوره كما أشار بأن المناطق الضارة هي المراكز العالية التخصص بالجهاز العصبي .

كذلك أشار Thompson بأن مركب (TOCP) يثبط فقط بأنزيم بيوتريل كولين أستيريز (Butryl Cholinesterase : Bu . Ch E) والمرتببط بالمادة البيضاء ببعض مناطق المخ والحبل الشوكي حيث تحدث ظاهرة تحلل الميلين أى أن تنشيط هذا الأنزيم يسهم بطريقة ما فى إزالة الميلين فتتسبب الأنزيم بالبلازما والمخ والحبل الشوكي بالدجاج بمركب (TOCP) حيث أستمّر نشاط الأنزيم منخفض لعشرة أيام بينما لم يتأثر أنزيم الأسيتيل كولين أستيريز .

كذلك ظهر تباين لتأثير المركب (TOCP) على أنزيم البيوتريل كولين أستيريز (Bu . Ch . E) بأنسجة الأنواع المختلفة فهو شديد التخصص للأنزيم فى مخيخ الإنسان والحبل الشوكي والعصب الوركي وأقل على نفس الأنسجة بالدجاج والأرانب وأقل على نفس الأنسجة بالفئران حتى مع التركيزات الكبيرة .

كذلك تتأثر بأكسدة الجلوكوز و البيروفات بمهروس المخ لأنزيم دوبامين أكسيديز (Dopamine Oxidase) والليثينيز (Lythinas) و السيفالونيز (Cephalonase) بالمخ لم تتأثر بهذه المادة ، أما بالدجاج المسمم فإن نوعين من الأنزيمات هما اللذان فقدتا نشاطهما بدرجة مؤثرة وهما البيوتريل كولين أستيريز والليستيريز (Alliesterase) بالحبل الشوكي وأن الكولين أستيريز أكثر عرضة للتنشيط بدرجة أكبر من الليستيريز .

و بأفترض أن فرض العالمين صحيح فإن أى مادة تسبب فقد نشاط أنزيم البيوتريل كولين أستيريز هو المسئول عن التحلل الميليني وأن كل مادة مناهضة له تكون سم عصبى ولكن أوضح أن بعض المناهضات المتخصصة على البيوتريل كولين أستيريز غير فعالة كسموم عصبية .

وأظهرت الأبحاث الحديثة الدور المؤكد للفلورين بجزئى السم الفوسفورى المؤكل حيث أشار إلى أن الضرر البيوكيميائى يأتى من أفراد الفلورين بالداخل فيسبب دورات تمثيلية وعليه يعتبر دور الكولين أستيريز دور أولى وليس رئيسي كما لوحظ .

كما لو حظ أن مركب (TOCP) يتداخل مع تخليق فيتامين هـ فيؤدى لنقص ملحوظ فى التوكوفيرول (Tocopherol) ببلازما الأرانب أى مناهضة لفعل الفيتامين و الذى لا يمنع تنشيط أنزيم البيوتريل كولين أستيريز فلا



يحدث شلل بالدجاج مع مركب (TOCP) . وعند إعطاء التوكوفيرول مع مركب (TOCP) لدجاج يمتص المركب من الأمعاء ولا يمتص التوكوفيرول وباستمرار تعاطيهما فإن أنزيم البيوتريل كولين استيريز هو الوحيد الذى يثبط جزئياً ، أما الدجاج فلا تظهر عليه أعراض الشلل حتى الجرعة الثانية من مركب (TOCP) .

وهناك نوعان من السموم تتميز بأحداثها التأثير العصبي المتأخر وهى:

#### أ-مجموعة نراى أرييل فوسفات (Try Aryl Phosphate) :

وهى مجموعة فعالة بتركيز يتراوح بين ٥٠ - ٢٠٠ ملج / كيلو جرام وتحدث تسمم حاد بسيط عند التركيزات المسببة للشلل ولا تظهر الأعراض الأولى لعدة أيام .  
كما تحدث تنشيط أنزيمي بالدم والمخ ، جدول رقم (٥-٢) حيث تتساوى الجرعات المحدثة للشلل مع الجرعات المحدثة للموت .

#### ب-مجموعة الكيل فوسفات (Alkyl Phosphate) :

وهى مركبات شديدة الفاعلية عند تركيز يتراوح بين ٥ - ٢٥ ملج / كيلو جرام من وزن الجسم فهى مثبطات قوية للأنزيم داخل وخارج الجسم ، وتحدث تسمم حاد قوى عن هذه التركيزات ويمكن التغلب عليه بالأكسيمات و الأتروبين .

وهنا تمر فترة كمون بدون أعراض ثم يحدث اضطراب قوى فى ظهور الأعراض فالشلل وعليه فتأثيرها المتأخر أقوى من المجموعة الأولى . والجرعات المحدثة للشلل أقل من الجرعات المحدثة للموت فالتأثير السام يحدث بكمية غير قاتلة بعد فترة أو بالحيوانات المتعاطاه لمواد متأينة كالأكسيمات والأتروبين . ويلاحظ أن الوضع أورتو يزيد من حدة التأثير:

أ- فالأستر الأحادى (Mono , O - ester) أكثر سمية من الأستر الأليفاتى و الذى بدوره أكثر سمية من الأستر الثلاثى .

ب- وجميع السموم والملوثات البيئية الأليكتروفيلية و السُموم الفوسفورية العضوية المحدثة للتأثير العصبي تحتوي على الفلورين .

ج- مجاميع الألكيل المرتبطة بأستر أكسيجيني أو بالفوسفور مباشرة كالفسفات الألكالويدية ( أو الفوسفوكلوريدات ليس لها تركيز حرج .

د- لا بد من وجود أستر أكسيجيني وتعزى عدم السمية بالفلوفورسفينات لذلك  
(R)<sub>2</sub>P(O)F

هـ -إحتمال إحلال الأستر الأكسيجيني تحت ظروف معينة لمجموعة أمينو  
ثنائية (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>OP(O)F

وعليه فبعض المركبات كما سبق يمكن وأن تحدث تأثيرات سامة عصبية للإنسان والتدبيات تستمر لمدة طويلة كارتخاء عضلات الأطراف الأمامية والخلفية ثم شلل نتيجة تحلل أغلفة المييلين بمحاور الحبل العصبى والأعصاب الوركية والنخاع . وليس من الضروري أن تتمتع هذه المركبات بقوة مناهضتها لأنزيم الكولين أستيريزز لكنها تكون مثبطة للعديد من الأستيريزيات أو تتحول داخل الجسم إلى مثبطات بينما تفشل خارج الجسم (In - vitro) فقد يرتبط جزء من الجرعة مع مركبات معينة بالمخ والحبل العصبى كما أنها قد تحدث فسفرة لمواضع متخصصة فى مخ الدجاج ويمكن إيقاف الفسفرة بالفينيل أسيتات (PPA) حيث تتمثل الأعراض فى :

أ- تحلل المييلين بالأعصاب الوركية والحبل العصبى والنخاع وهو ما يماثل نقص الفيتامين بالدجاج سواء أكانت على الخلايا نفسها (Cytotoxic) أو لتداخلها فى عمليات تمثيل المييلين .

ب- تحلل المحاور العصبية : فتصبح متورمة فى صورة حلقات ثم تتحلل لجسيمات أو قد تكون فى صورة شرائح ويحدث التحلل بدرجة أكبر فى الألياف العصبية عن أجسام الخلايا العصبية .

ج- تغيرات خلوية : ظهور خلايا شوان ( Schwonn ) خلال أسبوع وظهور الخلايا الملتهمة الكبيرة فى هذه الألياف بعد أسبوعين وتلف خلايا القرن الأمامى فى المنطقة القطنية بالحبل الشوكى فيتحلل كروماتين الأطراف ثم يتجه للداخل .

جدول رقم (٥-٢) : الإستبدالات المؤدية لظهور التأثير العصبي المتأخر

جرعة ملغ/كج	(R1O)(R2O)P(O)F	جرعة ملغ/كج	تراي أريل فوسفات
٢٠	ميثوكسي ، ميثوكسي	٢٥	أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل
٠,٧٥	إيثوكسي ، إيثوكسي	٢٠٠	بارا ميثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل
٠,٢٥	برويوكسي ، برويوكسي	٥٠	أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل ، ميتا ميثيل
٠,٢٠	أيزو برويوكسي ، أيزو برويوكسي	٥٠-٢٥	أورثو ميثيل ، أورثو ميثيل ، بارا ميثيل
٠,٥٠	بيوتوكسي ، بيوتوكسي	١٠٠	أورثو إيثيل ، أورثو إيثيل ، بارا ميثيل
١,٥٠	أيزو بيوتوكسي ، أيزو بيوتوكسي	١٠٠	أورثو-برويويل ، أورثو-برويويل ، أورثو-برويويل
٢,٥٠	بنثوكسي ، بنثوكسي	٥٠٠	أورثو ميثيل ، إيثيل ، إيثيل
٢,٥٠	هكساتوكسي ، هكساتوكسي	٢٥	أورثو ميثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل
١,٠	إيثوكسي ، أكسيجين-بروبيل	٢٥	أورثو ميثيل ، ميتا ميثيل ، ميتا ميثيل
١,٠	أيزو برويوكسي ، ميثوكسي	٥٠	أورثو إيثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل
١,٠	أيزو برويوكسي ، إيثوكسي	١٠٠	أورثو-برويويل ، بارا إيثيل ، بارا إيثيل
٣,٠	إيثوكسي ، ميثوكسي		
٣,٠	بيوتوكسي ، ميثوكسي		
٥,٠	ميثوكسي ، أيزو برويوكسي		
٢,٠	إيثوكسي ، ميثيل		
٣,٠	بيوتوكسي ، ميثيل		



## الباب السادس

السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي



## السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي

### (Poisons & Environmental Pollutants and Synaptic Transmission)

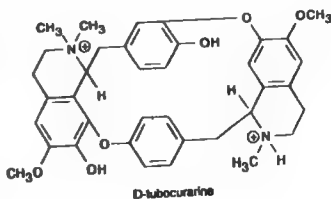
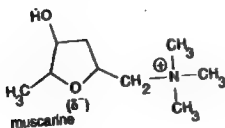
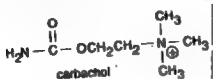
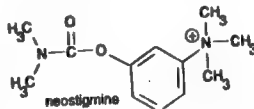
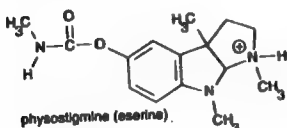
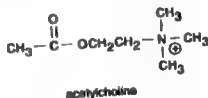
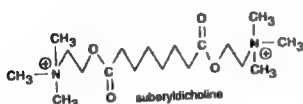
من الممكن دراسة تأثير المواد السامة للخلايا العصبية (Neuro toxic substances) على السمات الفردية للنقل العصبي العضلي (Neuro muscular transmission) حيث تستخدم تقنيته: (Registration of miniature end-plate potentials) (MEPP.S) لإكتشاف ما إذا كان العصب غير منه أو غير مستقطب فبتكبير و لو منخفض حوالى نصف ملليفولت بينما جهد الصفحة بالنهاية (End plate) يكون ٢٠ - ٣٠ ملليفولت و صور التصغير (miniature) لجهد الصفحة تم دراستها لتكون نتيجة التحلل الخلوى الخارجى العرضى للنقل السائل للحويصلات (Transmitter fluid vesicle) فعليه التحلل الخلوى الخارجى (Exocytosis) يمكن دراستها بفحص التأثيرات المختلفة للمواد على تكبير أو تضاعف تردد هذه الصور وبهذه الطريقة تظهر بأن إفراز الناقل قد سد (blocked) كما يحدث عند التعرض إلى توكسين البوتيلينيوم مثلاً وعلى النقيض يكون منه بسم عنكبوت الأرملة السوداء (Black widow) وهو ما يشير بأن النهاية فارغة كلية .

وكطريق آخر يوضح تأثير النقل العصبي العضلي بارتباط هذه المواد مع مستقبل الأستيل كولين وهنا فإن التوكسين العصبي : سم الثعبان والمسمى : ألفا - بنجارو (α-bungaro) وكذلك الفيتوتوكسين النباتى والمسمى بالكورير (Curare) يرتبط بمستقبل الأستيل كولين ولكن يحاكي تأثير الأستيل كولين أى أنه مضاد (antagonist) .

والمواد السابقة تلعب على الأستيل كولين المتحكم فى قنوات الأيون (Acetyl Choline controlled ion canals) فهذه القنوات للحظة تجدها على الخلايا العضلية الهيكلية . و الأستيل كولين يعد مضاد طبيعى لهذه القنوات بينما الكارباكل وسوبريل داي كولين (Suberyl dicholine) فهي مضادات مخلقة .

أما الكالويد الكورير النباتي (Curare alkaloid) المستخدم من قبل هنود الأمازون في تسميم رؤوس السهام للقتال و التيوبوكيورين (Tubocurin) فهو مضاد كولين إيرجيك (Cholinergic antagonist) و الذي يتنافس مع الأسيتيل كولين للإرتباط بمستقبلات الأسيتيل كولين و يستخدم لحث استرخاء العضلات أثناء العمليات الجراحية .

و بالإضافة لذلك فهناك العديد من المواد ذات التأثير المناهض لأنزيم الكولين استيريز مثل غازات الأعصاب كالتابن (Tabun) و السارين (Sarin) و الداي أيزوبروبيل فلوروفوسفات (Di Isopropyl Fluoro Phosphate) و السموم الفوسفورية العضوية كالباراثيون (Parathion) كذلك الألكالويد فيسوستيجمين : الإيزيرين (Physostigmine : Eserine) و مركبات الميثيل كربامات كالنيوستجمين (Neostigmine) و كذلك مركب المسكرين (Muscarine) .

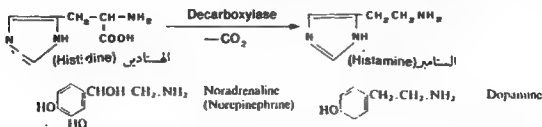




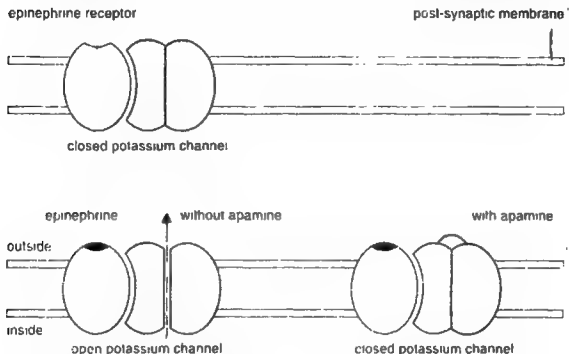
ويضطرب النقل الكولينى ( Cholinergic transmission ) بالمواد الكيميائية والعقاقير المناهضة لأنزيم الكولين استيريز لأن مادة الأسيتيل كولين لاتتأثر بسرعة والتأثيرات القصيرة المدى هى إثارة الشبك العصبية متبوعة بالسدد ونظام إنتاج الناقل ربما أيضا يتلف وهذا التأثير ليس ضروريا أن ينحصر للإنزيمات المختلفة ولكن أيضا يتضمن تركيز الناقل فى الحويصلات الشبكية والنقل الخاص بها . وللحظة فإن داي بنزامين ( Di benzamine ) والفينوكسى بنزامين ( Phenoxy bezamine ) و الأمينات الألكيلية الهالوجينية تسد شبك الأدرينال إيرجيك ( Adrenalgic ) كذلك فلها تأثير مضاد على المستقبلات ألفا- أدرينال إيرجيك .

### النقل الشبكي بين الخلايا العصبية

يكون تأثير الكيماويات السامة على النقل الشبكي مماثل لتأثيرها على النقل العصبي العضلي وضمنا فإن لكل ناقل معروف عدد من المواد المعروفة بتأثيرها المؤدى لاضطراب فعل الشبك لهذا الناقل ، فسم النقل يتكون من عديد من المكونات المتضمنة للإنزيمات مثل إنزيم الفوسفوليبيديز ( Phospholipidase ) والهيالورونيداز ( Hyaluronidase ) و الأمينات النشطة فسيولوجيا كالهستامين و الدوبامين و النورإيبينفرين وعدد من الببتيدات و إحدى هذه الببتيدات هى التوكسين العصبي أبامين ( Apamine ) والمكون من ١٨ حمض أميني يحتوى تركيبها على قنطرتين كبريت ويلعب أساسا ويتخصص على عدة أغشية بعد شبكيه ( Post synaptic ) و المسؤولة عن توصيل النبض العصبي فى كلا من الجهاز العصبي المركزى والمحيطى ويقوم بوقف أو سد فعل إيبينفرين فى نقل النبضات العصبية بواسطة اعتراض قنوات أيون البوتاسيوم فى الغشاء العصبي والتى تفتح عادة بواسطة الإيبينفرين ، شكل رقم (٦-١) .



ولطالما يعمل الإيبينفرين كهرمون ضاغط وعليه فسدده يعنى أن الكائن سيتفاعل بنشاط أقل أمام الخطر كذلك يوقف أبامين فعل العديد من الناقلات العصبية الأخرى بالخلايا العصبية الحيوانية للفقرات و اللاقاريات .



**شكل رقم (٢٠) : الفعل السام للابامين (Apamine) على مستقبل**

الإيبينفرين و الذى يسد بتخصص قنوات البوتاسيوم  
المعتمدة على الإيبينفرين وفي حاله السد فإن التأثير  
الطبيعى للإيبينفرين والقاتح لقنوات البوتاسيوم يخدم

كذلك فحمض الكاينيك ومركب ٦- هيدروكسى دوبامين ومركب ٦,٥-داى هيدروكسى تريبتامين تستوجب إنتباه خاص ، فتعاطى حمض الكاينيك على المدى الطويل وكذلك المواد الغريبة من الجلوتامات وبكميات غير فسيولوجية تسبب أمراض عصبية خاصة ( neuropathy ) فالجلوتامات ناقل للنقل المثير الهائج للتفرعات الشجرية بأجسام الخلايا ولكن التعاطى الخارجى للجلوتامات يودى لحاله لا إستطاب على المدى الطويل لجزء كبير من الخلية العصبية .

وهذا الحمل يتبع بالموت الموضعي (تتركز) فالتعاطى الخارجى لهذه المواد يعتقد على وجهه الخصوص بأنه يؤثر على خلايا مستقبلات الجلوتامات فجلوتامات الصوديوم تستخدم كمادة معطية للنكه بالطعام (Flavoring) ويعتقد أنها تسبب التشنج المسمى (Chinese restaurant syndrome) والمميز بحروق ووخز (Tingling) في الوجه والرقبة والجزء العلوى من الجسم وكذلك الببتيدات داخلية المنشأ (Endogenous peptides) و الموجودة في الخلايا العصبية أو تتضمنها الوظيفة العصبية و التى تعمل كناقلات كلاسيكية تؤثر مباشرة على الجهاز العصبي المركزي .

ويكون تأثير الهرمونات النخامية (Pituitary displayed Hormone) على السلوك هو أول اكتشاف في الحيوانات (hypo physceclomized) و التى تؤدي لظهور اضطرابات سلوكية لا يمكن عكسها بالمعاملة الهرمونية . أظهرت الدراسات الخاصة بعلاقة التركيب بالنشاط مشاركة بين الفعل الكلاسيكي للاندوكورين والفعل المركزي لهذه الهرمونات فأجراء قليلة من الجزيء تكون مجردة من التأثيرات الاندوكورينية وتظهر كأن لها تأثيرات خاصة على وظائف الجهاز العصبي المركزي و هذه الجزيئات تسمى بالببتيدات العصبية مثل الببتيدات الخماسية ذات التأثير المماثل للحشيش (opiate) والمسماة بالإندورفينات (Endorphins) .

وينفرد من تحت سرير المخ :تحت المهاد (Hypothalamic) عوامل وهرمونات الغدة النخامية تولد بببتيدات عصبية و التى توجد أيضا بمساحات من المخ أكثر من الموجودة في تحت سرير المخ وتتصل مع أنظمته النقل المختلفة . فالهرمونات و أجزائها يمكنها أن تلعب أيضا دور وظيفي مثل الهرمونات العصبية فتشبه الناقلات العصبية ويمكنها أن تؤثر على النقل الشبكي المركزي والسلوك التعاقبي ومن هنا يمكن التوقع باكتشاف مواد غريبة جديدة و التى لها تأثيرات سامة على أنظمة الببتيدإيرجيك (Peptide ergic) .

### ٣- أمراض التفرعات الشجرية: الشبكية: (Synaptopathies) :

يتأثر النقل العصبي بالعديد من المواد الكيميائية وبدون الفهم الغير مكافئ فإن سلامة الخلايا تكون بدون معنى ومهدده . والعمليات الحيوية فى الشبك العصبية و التى تؤثر فيها المواد الغريبة كالكيماويات والسموم و الملوثات البيئية هي :

• التخليق الحيوى وتمثيل الناقل .

• النقل المحورى وأنفراد الناقل من الحبيبات المخزنه له .

• النقل النبضى للمستقبل ( Receptor- signal transmission )

• التداخل للناقل مع المستقبل .

• أخذ وتمثيل الناقل .

وإذا ما أخذنا فى الاعتبار فى هذا الصدد أن ثلث سموم ألسان و خمسمائة نوع من الثعابين سامة ، وسم الثعابين هذا ( Snake venom ) له وظيفتين نتيجة اختلاف التركيب الكيميائى للسم نفسه فيؤدى لشلل الفريسة ثم بدء عمليات الهضم لاحتوائه على إنزيمات تحلل البروتين ومكونات الغشاء الخلوى مؤديه لموت موضعى (تتركز) فى الأنسجة وتجلط الدم أما الشلل فيكون بسبب مهاجمة السم لغشاء العصب و/ أو العضلات الهيكلية فغالبا ما يكون الاتصال العصبى العضلى هو هدفه .

كما أن بعض سموم الثعابين تهاجم الناقلات العصبية الكولينية ( Cholinergic neuro muscular transmission ) وتبعا لطريقه فعل سموم الثعابين يمكن تميز خمسة أنواع من التوكسينات السامة للثعابين (Venom toxins) وهى:

١- مضادات غير تنافسيه (Non competitive antagonists) :

وهى توكسينات تؤدى للشلل وترتبط ارتباطا غير عكسيا بمستقبل الأستيل كولين بدون ما تسبب أى نشاط حيوى . وعاده ما تموت الفريسة (prey) حيث لا تقوم العضلات التنفسية بوظيفتها .

٢- توكسينات تنشط أو تزيد إفراز الأستيل كولين :

فخلية العضلة تحت وتبته بقوة حتى أنها لا يمكن وأن تتفاعل مع منبه العصب وتكون النتيجة هي تقلص وشد (Spasm) أو استرخاء للعصب .

٣- توكسينات تثبط إنزيم الأستيل كولين استيريز :

ويوجد هذا النوع من التوكسينات متحدا عاده مع النوع الثانى .

٤ -توكسينات غير معروف طريقه فعلها :  
ولكنها مسئوله عن تخريب الجلد و النسيج الضام أو العضلات الهيكلية  
فهي مشابهه للميوتوكسينات (Myotoxins)

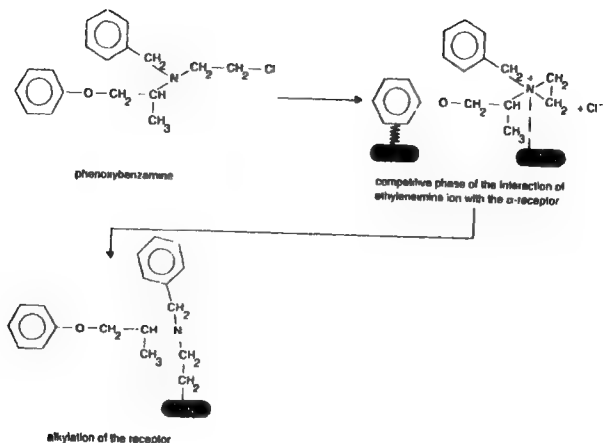
٥ - توكسينات خلوية و قلبية ( Cyto & Cardio toxins ) :  
فهي تمنع نظام إزالة تعديل الأغشية ( deregulate ) لعديد من الخلايا  
بواسطة تخريبهم أو بالتداخل مع نقل المواد أو نقل النبضات عبر الغشاء .  
وتعد سميّه مركب ٦- هيدروكسي دوبامين معنوية حيث يؤخذ هذا  
الأمين فى النهايات المحورية النورأدرينالية ( النورأدرينال إيرجيك Nor  
adrenergic) شكل رقم (٦-٢) و الدوبامينية : الدوبامين إيرجيك  
(Dopaminergic) حيث يعطى المركب شقوق أكسيجينية خلال دورة  
الاختزال وهذه تغير طبيعة شكل المادة كمادة كىماوية قاطعه للعصب  
السبىثاوى ( Sympathectomy) و التى غالبا ما تستخدم كنموذج للسمية العصبية  
بحيوانات التجريب .

فالتخريب الحادث فى الشبك البعيد (Post synaptic) بواسطة حمض  
الكاينيك (Kainic acid) والجلوتامات وكذلك مونو صوديوم جلوتامات  
المضافة لأغذية الأطفال لإعطائها النكهة (Flavoring) تتورط فى حدوث  
النشوء بالأشخاص البالغين (Chinese restaurant syndrome).

والمضادات الحيوية من النوع هالو ألكيل أمين (Halo alkyl amine) مثل  
فينوكسي بنزامين يمكنها ألكة (Alkylate) المستقبل ألفا وهو ما يسبب تأثير  
مثبط على المدى الطويل شكل رقم (٦-٢) و الذى يشير بأن الألكة للمستقبل  
تتم مسبقة بتداخل أو تفاعل عكسى .

كذلك توكسين البوتولينيم ( Botulinum ) والمخلق بفطر *Clostridium*  
*botulinum* والمؤدى لشلل عضلى نتيجة تثبيط إفراز الأسيتيل كولين من  
نهايات العصب المحرك .

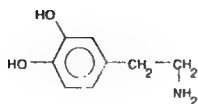
أما السم التوكسينى لعنكبوت الأرمله السوداء ( Black widow ) فيحث  
(prompt) وبأعلى قوة لإفراز الأسيتيل كولين من مخازنه الحبيبية مسببا  
تقلصات وشلل .



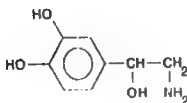
شكل رقم (٢١) : ألكلة الفينوكسي بنزامين للمستقبل ألفا-أدرينال إيريجهك

أما هيدريد البورون السام (Boron hydride) والمؤثر على النقل العصبي حيث يقلل النور إيبينفرين والسيروتونين .

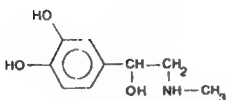
أما ثاني كبريتيد الكربون (Carbon disulfide) فيقلل من النور إيبينفرين ويزيد مستوى الدوبامين في حين أن مركب الددث (DDT) والديلدرين يقلل الاستيل كولين والنور إيبينفرين أما المنجنيز فيقلل السيروتونين والنور إيبينفرين و الدوبامين .



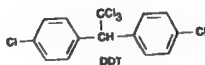
dopamine



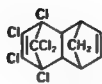
norepinephrine



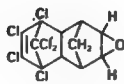
epinephrine



DDT



Aldrin



Dieldrin

Oxirane  
ring system





## الباب السابع

السموم و الملوثات البيئية المسببة  
لانهلال ذبول الخلايا العصبية



## السموم و الملوثات البيئية المسببة لإحتلال ذيول الخلايا العصبية الطرفية

(Peripheral Axonopathies)

يلى إحتلال وققد المييلين إحتلال ذيول الخلية (Axonophies) و الناشئ عن التعرض الحاد المزمن لمركب : ترائ أورثو كريزل فوسفات (Tri-O- Cresol Phosphate . TOCP) وغالبية السموم الفوسفورية العضوية كالمبيدات الفوسفورية العضوية و التى قد تتأخر بها أعراض التسمم لأسبوع ولكن زيادة الجرعة تقصر فترة تأخير ظهور الأعراض حيث تظهر مناطق منتفخة بذيل أما التلف الكيميائى قد لا يكون بذيل الخلية ولكن بجسم الخلية (Perkaryon : Soma) أو لضمور يلى تلف الوصلات العصبية .

ومن أمثلة المركبات والكيمائيات والسموم المؤدية لإحتلال ذيول الخلايا العصبية الطرفية ما يلى :

### ١- الكحولات (Alcohols) :

فالتسمم المزمن بالكحول الإيثيلي أو نقص الثيامين يؤدى لإلتهاب الأعصاب الطرفية وإحتلال ذيول الخلايا العصبية الحركية من الجزء السفلى من العصب ، بينما تظل خلايا شوان سليمة فالمكان الأول لإضطراب العمليات الحيوية جسم الخلية ( وربما لا يكون ذيل الخلية ) و يلى ذلك فشل التوصيل خلال الذيل .

### ٢- أكريلاميد (Acrylamide) :

حيث يمتص بجلد العاملين فى الصناعة أو بالاستنشاق أو بالبلع فيسبب التهاب الأعصاب الطرفية . التعرض المزمن له يؤدى بجانب الالتهاب إلى تغير فى إحساس الأطراف وضعف وإختلال الخطوة (Ataxia) حيث تتأثر ذيول الخلايا الحسية و الحركية وربما يعاق التوصيل .

٣- برومو فينيل أسيتيل يوريا (Bromophenyl acetyl urea) :  
يؤدى لتلف الألياف الحسية و الحركية . فالتعرض لجرعتين عن طريق الفم يؤدى لموت إرتجافى لحدوث تغيرات فى زيول الخلايا الطويلة والكبيرة فى الطرفين الخلفيين مع التقدم التدريجى للطرفين الأماميين ثم الجهاز العصبى المركزى .

٤- ثانى كبريتيد الكربون (Carbon disul fide) :  
يؤدى التعرض لثانى كبريتيد الكربون إلى إتهاب الأعصاب و أعاقه الإحساس كما بالثيامين لذا يستجيب العلاج به وإرتعاش (Tremor) وضعف الأطراف مع اضطراب نفسى (Psychosis) كذلك تحدث إصابة لخلايا بيركنج (Perking) والمخيخ (Cerebellum) وكذلك (Corpora striata) . كما يحدث فقدان لخلايا القرن الأمامى بالحبلى الشوكى ، علاوة على تأثر زيول الخلايا أكثر من غلاف الميلين مع نقص سرعة التوصيل (Nerve conduction) بالأعصاب الحركية .

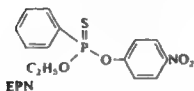
أيضا تحدث زيادة فى عدد الخيوط العصبية (Neurofilaments) وأرتباط كميها كبيرة منه ببروتين الخيوط وقد تكون هى ميانىكية تأثيرها .  
وتظهر الأعراض فى صورة مرض كوربا ( حركات لا إراديه ) مع أعراض نفسية سلوكية كالإنتلاق من المحظورات والخروج عن الواقع (Release from normal habits) ونشاط عدوانى (Aggression) وعزلة .

٥- هكسانديون (Hexandione)  
كالهكسان العادى و الميتيل بيوتيل كينون وكلاهما مزيئات تسبب أمراض عصبية تظهر فى صورة إنتفاخات كبيرة فى زيول الخلايا العصبية بالألياف الحركية و العصبية و زيول خلايا المسارات العصبية الصاعدة والهابطة بالحبلى الشوكى :

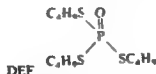
فالتعرض للجرعات الصغيرة : يؤثر على الخلايا الطرفية  
والتعرض للجرعات الكبيرة : يؤدى لتلف المسارات العصبية بالحبلى الشوكى .

أما التعرض المزمن : فيؤدى لتلف مناطق بقاع المخ مع ابتفاح بذبول الخلايا على الخيوط العصبية ويستدق غلاف الميلين قبل مرحلة الشلل بأيام . أما تلف ذبول الخلايا فيبدأ من نهايات الأعصاب الطرفية حتى يصل لجسم الخلايا فى الجذور البطينية و الظهرية .

#### ٦- السموم الفوسفورية العضوية (Organo Phosphorus poisons) :



O-Ethyl-O-p-nitrophenyl phenylphosphorothioate



S,S,S-Tributyl phosphorotriithioate

ويظهر لها دور كبير فى التسمم العصبى المتأخر (Delayed Neurotoxicity) فينتشر شلل القرنجيل (Jin ger jakr) . ويعد الإنسان والقطط والدجاج حساسة لهذه المركبات وتكون الحيوانات البالغة أشد حساسية عن مثيلتها الصغيرة . كما أنها تعمل كمضادات لأنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterse) فتثبته . فعلى سبيل المثال يؤدى مركب الليبتوفوس (Lepophos) ومركب (DFP) إلى تسمم عصبى متأخر نموذجى . أما مركب الباراثيون و المالاثيون فهذهما الأول ذبول الخلايا سواء بالأعصاب الطرفية أو مسارات الأعصاب الطويلة الصاعدة والهابطة بالحبل الشوكى ولكنه لا يمكن منع التسمم أو علاجه بالثيامين . ويلاحظ أن التحول الحيوى للباراثيون إلى باراكسون (Paraxon) وهنا تزداد مفاوضته للأنزيم أكثر .





## الباب الثامن

السموم والملوثات البيئية المؤثرة على  
الوصلة العصبية العضلية للأعصاب الحركية





## السموم و الملوثات البيئية

### المؤثرة على الوصلة العصبية العضلية للأعصاب الحركية

تعد تجاويف الوصلات العصبية الشبكية : الشق الشبكي (Synaptic cleft) ونهايات ذيول الخلايا المغطاة بالميلين والمصممة لكي تستجيب للموصلات الكيميائية فهذا التجويف بين العصب الحركي ونهاية العضلة (Muscle end plate) تكون مفتوحة لمواد لها القدرة على الإنتشار خلال الشعيرات الدموية للعضلات الإرادية .

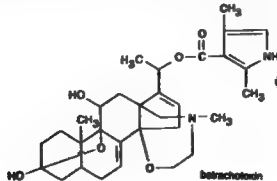
ومن أمثلة هذه السموم و الملوثات البيئية ما يلي :

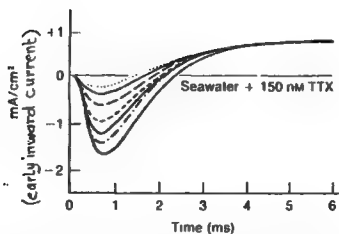
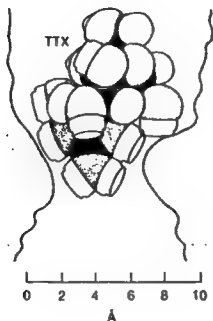
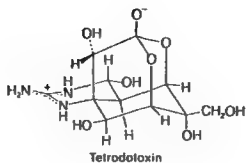
#### ١-تترا دوكسين (Tetradotoxine) :

تقوم بإعاقة أو سد قنوات الصوديوم بطول ذيل الخلية فتمنع مرور فرق الجهد الناتج عن تناول الصوديوم و البوتاسيوم فيستمر البوتاسيوم في الخروج فيحدث شلل بالعضلات الإرادية الهيكلية كما تتأثر الأعصاب الحسية ، شكل رقم (٨-١) و ذلك نتيجة وجود موانع عالية بين التركيب البنائي والفراغي لجزيئ التترادو توكسين و الإطباق علي قناة الصوديوم .

#### ٢-باتراكوتوكسين (Batrachotoxine) :

وهو إسترويد سام يوجد بجلد الضفادع بأمريكا الشمالية ، ويؤدي لزيادة نفاذية غشاء الخلية لأيونات الصوديوم في الحالة المستقرة مما يحول الكهربية الموجبة الى كهربية سالبة ولهذا ففي غياب الصوديوم لا يكون له تأثير على العصب .





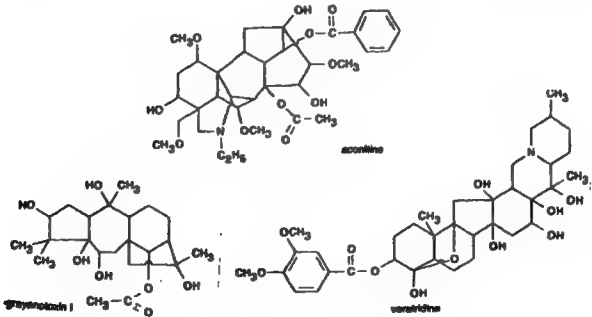
شكل رقم (٨-١) : التركيب الجزيئي للتتراډوتوكسين (TTX) وموانعة التركيب البنائي والفراغي للانطباق علي قناة الصوديوم

### ٣- ساكسي توكسين (Saxitoxine) :

سم طبيعي يستخرج من السوطيات : توكسين سوطى *Gonyaulax* فعند تغذية المحار للبلانكتون المحتوي على هذه السوطيات فإن المحار يصبح سام للإنسان و أيضا عن طريق تبادل الصوديوم والبوتاسيوم .

### ٤- بوتولينم (Botulinm) :

يوقف الحركة بصفة مستديمة حيث يؤدي لمنع إفراز الأسيتيل كولين فمن المعروف أنه عند وصول السيال العصبي (Depolarizing action) لنهاية الذيل يفرز الأسيتيل كولين فيسبب جهد كهربى فى الناحية العضلية بين الوصلة العصبية و العضلية فإذا كان الجهد الكهربى كافى تبدأ الحركات العضلية . كذلك يؤدي البوتولينم لحدوث تحلل كروماتينى (Chromatolysis) . كما لوحظ زيادة فى مستوى حمض الريبونوكليك يتبعه زيادة فى مستوى حمض الريبونوكليك الريبوسومى . والرموز البنائية التالية لتوكسينات أخرى سامة .



##### ٥- الرصاص (Lead) :

بجانب تأثيره السابق على نهايات الأعصاب الطرفية و التي تكون فى صورة ارتشاح مخى : تورم القشرة المخية ونزع أو إعاقه تخليق الميلين . وكذلك موت الخلايا الهرمية وتغيرات فى خلايا شوان وضمور المحاور العصبية فيوجد له فعل مباشر على النقل الشبكي فينشط الجهد على الوصلة العصبية العضلية عن طريق إعاقه ما قبلها . كذلك يتنافس الرصاص مع الكالسيوم ليعوق إفراز الأسيتيل كولين حيث يعمل الكالسيوم كعامل مساعد فى إفرازه .

##### ٦- الددث (DDT) :

بجانب تأثير مركب الددث ومشابهاته و مماكاناته السابقة على : أ-النقل المحورى (Axons transmission) : و تأثيره الغير متساوى على كل المحاور فتأثيره أقل على المحاور الحركية (Motor axons) للخلاية العصبية المحركة للعضلات و تأثيره الأقوى يكون على محاور الأعصاب الحسية و التى ترسل النبضات .

ب- الإثارة العالية (High excitation): و المتمثلة فى رجفات (Tremoring) و التى تنتهى بالشلل و المؤدى للموت و الذى يظهر ذلك فى طور الارتفاع (Rizing phase) ثم طور الانخفاض (Falling phase) فتنتقل للبوابات الخاصة بالصوديوم أو تفتح بوابات اليوتاسيوم فتح غير كافى وهنا تحدث ثلاث عوامل أبونية لفعل الجهد و هي زيادة نفاذية أيونات الصوديوم و المؤدية لنقل تيار الصوديوم لفتح بواباته و التى تظهر فى طور الارتفاع فى جهد الفعل و زيادة متتالية فى نفاذية أيونات الكالسيوم و الذى يتلازم مع الخطوة التالية و عدم نشاط الصوديوم فتقف نفاذية لفعل بوابة الصوديوم لنقص جهد الفعل وهنا لا يمكن للمحور أن يستعيد طور الراحة و بالتالى يثار مرة أخرى فنجدة أيضا يؤثر على الوصلة العصبية العضلية للأعصاب المحركة مسببا إثارة متكررة (Repetitive excitation) الوصلة الحركية النهائية : إتصال العصب بالعضلة من خلال تغير متكرر للكهربية لنهاية العصب الذى يسبق الوصلة العصبية و هو ما يؤدى لعدم توافق حركى وضعف العضلات كذلك يحدث فقد فى خلايا بيركنج (Perking) والوحدات العصبية بنواة (Dentata).

## الباب التاسع

انتقال السيل العصبي  
والسموم و الملوثات البيئية المؤثرة  
عليه



## انتقال السيال العصبي والسموم و الملوثات البيئية المؤثرة عليه (Transmission nerve impulses)

تغطي الألياف العصبية (Nerve fibers) بغلاف ليوبروتيني (Lipoprotein) حيث تكون السوائل داخلة وخارجة متساوية الأسموزية (Isotonic) ومع ذلك لا تختلف المكونات داخله عن خارجه نتيجة الجهد الغشائي (Potential membrane)

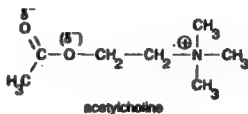
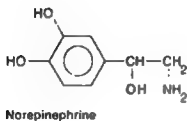
وتجرى تجارب التنبيه الكهربى فى صورة جهد فعل (Action potential) حيث تلعب الشبك العصبية كمقوم (Rectifiers) لتعديل التيار والتأكد من سرياته فى اتجاه واحد حيث تكون قيمته بمقدمة الخلية فى حدود ٥٠ ملليفولت (أكثر كهروسالية) عن مؤخرتها .

ومهما كان النقص فى جهد الخلية وهو ما يحدث أثناء التنبيه الكهربى فيصل إلى ١٠ ملليفولت وينتقل عبر الشق (الكبيرة) (التشابكية Synaptic cleft) وهى شق بأشاع ٣٠ - ٥٠ نانوميتر مملوء بمادة كالجيل لها شحنة كهربية عالية جداً فلا تمر خلالها أشارة كهربية إلا بعد إنفراد جزيئات لها طابع خاص وهى جزيئات الأسيتيل كولين كوسيط كيميائى ناقل (Transmission chemical mediator) عبر مرور النبضة وذلك من مساحات أو حويصلات تخزينه (Vesicles) على جانبى مقدمة الشبك (Pre-synaptic) وتسمى جزيئات الأسيتيل كولين بالموصل العصبى (Neuro Transmitter) تقوم بتوصيل المعلومات كيميائياً مع مواقع عالية التخصص تسمى بالمستقبلات (Receptors) ، شكل رقم (٩-١) و بإرتباط الناقل والمستقبل فإنه يسبب إقلاق و اضطرابات (perturbations) بتفاعلات مباشرة بينها لها دورها فى تغيير نشاط الأنزيم الذى يولد أو ينشط النبضات الكهربية و أحدى هذه التفاعلات تتضمن نيو كليوتيد حلقى و هو أدينوسين مونو فوسفات الحلقى (Cyclic Adenosine Mono Phosphate : c AMP) فيزداد معدل تخليقه من جزيئات الأدينوسين ترائى فوسفات (Adenosine Tri Phosphate : ATP) وعليه

فأى تغيير بمستوى النيو كليوتيد الحلقى يؤدي بدوره لتغير فى نشاط عدة إنزيمات تتوسط العديد من التغيرات فى الناقل العصبى فعلى سبيل المثال :

يعتمد نشاط إنزيم الكينيز البروتينى فى المخ (Protein Kinase) على وجود النيو كليوتيد الحلقى (c AMP) والذى يغير من معدل الفسفرة بأستخدام الأدينوسين ترائى فوسفات (ATP) كمادة تفاعل أساسية له وتكون نواتج الفسفرة لإنزيم البروتين كينيز هى إنزيمات نشاطها يؤثر على تفاعلات أخرى تتغير بدورها .

وكما سبق تنتقل النبضات العصبية (Transmission nerve impulses) خلال الشق التشابكى بمساعدة الناقل الكيميائى الوسيط و الذى يفرز خلال الغشاء القبل شبكى فى مواقع الشبك الكولونية (Cholinergic) فى حين ينقل الناقل الكيميائى الوسيط نور أدرينالين (Nor-adrenaline) النبضات العصبية بالشبك الأدرينالينية (Adrenalgic) .



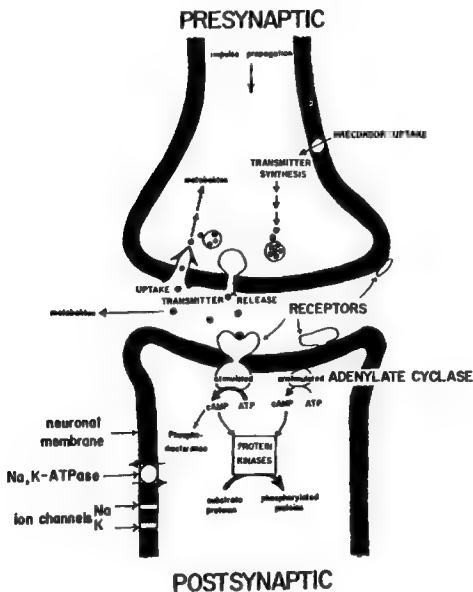
نور-أدرينالين (Nor-adrenaline)

أستيل كولين (Acetyl Choline)

فأثناء طور الراحة للعصب (Resting phase) يكون غشاء الليفة العصبية : الصفيحة العصبية (Neural lamella) مستقطب كهربياً (Polarized) شكل رقم (٩-٢) ، وهو ما يرجع للتغيرات الحادثة بالليفة العصبية و التى تؤدي بدورها لإختلاف فى درجة النفاذية الاختيارية (Selective penetration) لأيونات الصوديوم (Na) والبوتاسيوم (K) و التى تحول دون نفاذ أيونات البوتاسيوم خارج الغشاء فيصبح تركيزها أعلى من أيونات الصوديوم الموجودة بخارج الغشاء أو يحول دون نفاذ أيونات الصوديوم الموجبة لداخل

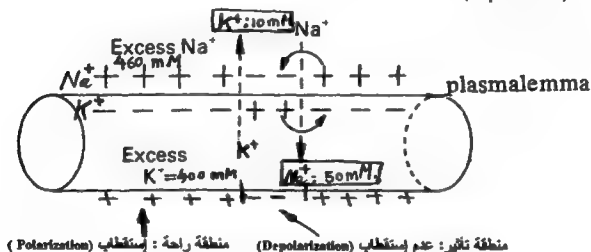


الغشاء فيصبح تركيزها داخل أعلى من البوتاسيوم وهو ما يسمى بالجهد الكهربى اللازم لتوحيد أستقطابية الغشاء ولهذا يسمى أيضاً بالجهد الغشائى :  
أو جهد السكون (Rest potential)



شكل رقم (٩-١) : موديل تخطيطى للشبك حيث الطرف القريب والبعيد  
للتفرع الشجبرى والمواقع البيوكيميائية

وعند حدوث إثارة (كثيبيه عصبى أو انقباض عضلى) يمكن ما على سطح غشاء الليفة كأضطراب موضعى فإن ذلك يفقد المكان كدرته الاختيارية فيحدث تغيير أولى فى النفاذية فيسمح بزيادة نفاذية أيونات الصوديوم الموجبة بالدخول بدرجة كبيرة جداً (٥٠٠ ضعف) مستوى أيونات البوتاسيوم داخل الليفة العصبية بموضع التنبيه فيرتفع بذلك الجهد نتيجة اختلاف توزيع أيونى الصوديوم والبوتاسيوم ويبلغ الجهد ٨٠ - ١٠٠ مليفولت معطياً بذلك مظهر أو طور الارتفاع (Rising phase) ومن ثم يصبح بذلك السطح الداخلى لليفة العصبية موجب الشحنة وهنا تزداد نفاذية الغشاء أكثر وتنفذ وتخرج أيونات البوتاسيوم خارج الغشاء فيصبح الجهد الخارجى لهذه المنطقة المثارة أكثر كهروسالبية (more electronegative) عن الجهد الداخلى لها أى تحدث حالة انعكاس لحالة الأسنتقطاب الغشائى ويصبح الغشاء غير مستقطب (Depolarization).



شكل رقم (٩-٢) : إثارة الليفة العصبية (استقطاب) وقد الإثارة (اللااستقطاب)

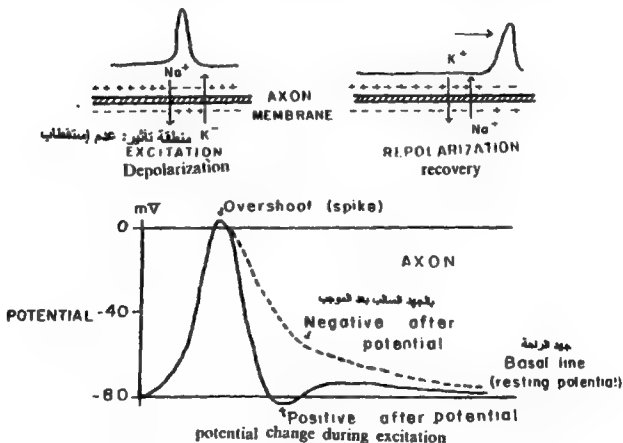
وهنا تصبح قنوات أيونات الكالسيوم (Ca- canals) بالغشاء وتدخله وبالتالي تعمل زيادة أيونات الكالسيوم على هجرة حوصلات الشبكة فتهاجر ويندمج مع الغشاء فينفرد الناقل ويتحرك ويوصل للطرف البعد شبكي ويتفاعل مع البروتين المتخصص بالمستقبل ويرتبط بذلك الناقل العصبي مع مستقبله مما يؤدي لفتح بوابات الأيون مسبباً للإثارة (Depolarization Excitation) أو تثبيطها (Hyper polarization = Inhibition) .

وهذا الاضطراب في الغشاء (والمصحوب بزيادة تفاديته وكذلك التغير الكهروكيميائي نتيجة الجهد الموجب في قوته ومداه على غشاء الليفة الغير مستقطب) يعد مؤثر جديد للمناطق المجاورة (Propagation) على طول غشاء ليفة المحور العصبي أو على طول غشاء الخلية العضلية فيتكرر ما حدث في صورة موجات كهربية متعاقبة تلقائية بطول غشاء الليفة أو ما يسمى بالسيال أو الإيعاز العصبي (Impulses) لانعكاس الاستقطاب حتى تصل للترعات الطرفية (Terminal borsation) بنهاية محور الخلية والمنقخ بشكل بصيلة (Bulbous) والقريب من الزوائد الشجرية لخلية أخرى مجاورة وهذا التقارب يؤدي عمل وظيفي لخليتين عصبيتين متجاورتين تتقارب أغشية تفرعاتها فيتكون بينهما شق تشابكي .

وتحتوى النهاية البصيلية على حوصلات شبكية (Synaptic vesicles) تحتوى على الناقل الكيميائي الوسيط العصبي (Nneuro Chemical Transmitter) مخزن بها وعند مرور السيل العصبي من التفرعات الطرفية بنهاية المحور لينتقل للترعات الشجرية للخلية الأخرى ليبت فيها السيل العصبي المنقل في اتجاه واحد فيحدث جهد فعلى أخر ينتقل للخلية العصبية المجاورة أو تحدث الاستجابة إذا ما كان انتقاله ليتحد مع المستقبل الخاص به بأعضاء مختلفة للقيام بعمل معين .

وبعد مرور السيل يبدأ الغشاء في العودة لحالته الطبيعية بحدوث أعادة توازن مرة أخرى فيضخ محور الليفة أيونات الصوديوم مرة أخرى لخارج الغشاء ليحافظ على تركيز الصوديوم منخفض داخل الغشاء ومرتفع خارج الغشاء فينخفض الجهد ويعطى مرة أخرى مظهر الانخفاض حتى وصول الجهد لمستوى الراحة ثم ينخفض مرة أخرى قليلاً لانخفاض نفاذية الصوديوم العالية ويعرف بالمظهر الموجب (Positive phase) ثم يرتفع قليلاً وتعرف

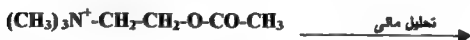
بالجهد السالب بعد الموجب (Negative After Potential : NAP) و الذى يستمر لفترة ثم يعود لحالته الطبيعية بالنهاية وتظهر حالة عدم الاستقطاب نتيجة اختلاف قوة ونوع الشحنة الكهربائية الكامنة خارج وداخل المحور نتيجة التبادل الأيونى بصورة منحنيات (Peaks) فكلما زادت قوة المنبه زادت فترة عدم الاستقطاب و كلما زادت تتابع فقد الاستقطاب كلما زاد ارتفاع المنحنى ( لارتفاع تركيز الصوديوم داخل غشاء الليفة عن خارجها ) وينتقل التيار للمنطقة المجاورة مما يؤدى لتوليد تيار منحدر فى تركيزه (Conc. Gradient) والمسمى بالجهد الفعلى أو الموجب أو جهد العمل و بارتفاعه تدريجيا يزداد دخول أيونات الصوديوم الموجبة عبر الغشاء لداخل الليفة فتصبح موجبة بينما تبدأ أيونات البوتاسيوم فى الخروج فيحدث عدم الاستقطاب وهكذا .



شكل رقم (٩-٣) : التغيرات فى فرق الجهد بغشاء ليفة عصبية أثناء مرور السيال بالعصب .

ونقط الإنلقاء التشابكي بالتدبيات تستخدم النورأدرينالين أو النورإبينفرين لنقل السيال كناقلات كيميائية وسيطة لذا تسمى بمواقع النقل الأدريناليني (Adrenalergic) ، بينما مثلها في الحشرات تستخدم الأسيتيل كولين لنقل السيال العصبي وتسمى بمواقع النقل الكولينى (Cholinergic) حيث يقوم الناقل بتبنيه الجانب البعيد (post synaptic) وبعد أداء وظيفته فى النقل مباشرة يتم التخلص منه بتحليله مائيا وبملازمة أنزيم الأسيتيل كولين أستيريز (AChE) (Cholinesterase) الموجود بالجانب القريب (Pre-synaptic site) .

وكما سبق فإن التغير الحادث فى النفاذية الاختيارية تكون بدورها نتيجة تنشيط الأنزيم حيث يلعب التركيز العالى من إنزيم ATP-ase دوره الفعال بالأنسجة العصبية لحفظ مستوى تركيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم داخل الخلايا بالأنسجة المتعادلة و الذى يتغير بإنعدام القطيعة أو لأن الأسيتيل كولين يلعب هو الآخر دوره ويشترك فى سلسلة أحداث مؤدية لتغيرات تحدث فى نفاذية الغشاء حيث أنه باستثناء طور الراحة يكون الأسيتيل كولين مخزن (ممسوك) بالحوصلات ولكن عن التعرض لمؤثر خارجى يفرد وينطلق فقط عند الاثارة ويؤثر على المستقبل البروتينى لإنزيم الكولين فيحدث أنسياب لأيونات الكالسيوم (Ca) و التى تتفاعل مع الفوسفو جليسريدات بالغشاء المغلف للمحور مسببة إرتفاع فى نفاذية الصوديوم والبوتاسيوم فيسبب حركة تيار جديد يؤثر على نقط الالتقاء المجاورة حيث ينطلق الأسيتيل كولين من الجهاز العصبى المركزى ومناطق الأتصال العصبى العضلى والعقد العصبية وجميع الألياف البعد عقدية (Post ganglionic) بالجهاز الباراسمبثاوى وبعض السمبثاوى وبالعودة لطور الراحة يكون التحلل المائى لإنزيم الكولين أستيريز مكونا قاعدة الكولين والأستيات :



(A cetyl Choline : A.Ch.) أسيتيل كولين



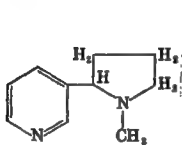
وبعوده الغشاء لحالته الاصلية ( مستوى تركيزى الصوديوم والبوتاسيوم) كذلك يعاد تخليق الأسيتيل كولين من خلال عملية أستله ( Acetylation ) لقاعدة الكولين. وفي وجود المرافق الإنزيمى كولين (أ) وبملازمة أنزيم أسيتيل كولين ترانسفيراز ( Actyl choline transferase ) ويخزن بصورة غير نشطة ويؤكد ذلك وجود الإنزيم بمحاور الخلايا العصبية بصرف النظر عن نوعه الوسيط الكيميائى الناقل . وعليه فعملية نقل السيل (التوصيل : الإيعاز) العصبى تكون بطريقتين تبعا للمكان المنقول فيه :

أ- نقل محورى كهربى ( Axonic transmission ) :

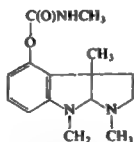
حيث ينتقل السيل عن طريق المحاور العصبية لنقط الالتقاء الشبكي مع خلية عصبية أو وصله حسية عصبية أخرى أو عضله أو غده .

ب- نقل شبكى : كيميائى ( Synaptic transmission ) :

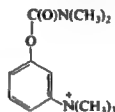
حيث ينتقل السيل عن طريق الشبك العصبية بين خليتين عصبيتين بناقلات كيميائية كالأستيل كولين والنورأدرينالين والتي تعمل على تنظيم وتعظيم التأثير بالأعصاب أو الألياف المجاورة والشكل التالى رقم (٩-٤) يوضح أنظمة النقل الرئيسية للجهاز السمبثاوى والبارا سمبثاوى الطرفى الحركى، شكل رقم (٩-٥) .



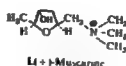
Nicotine (β-form)



Eserine (physostigmine)

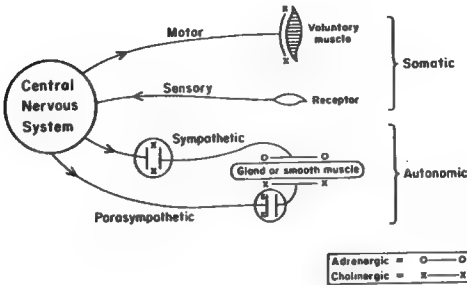


Prostigmine (neostigmine)



شكل رقم (٩-٤) : التركيب البنائى للمضادات الكولونية : الكولين إيرجيك

والتفاعل بين الناقل العصبي والمستقبل على غشاء الطرف الشبكي البعيد ( Post- synaptic membrane ) يمكن وان يثبط بالمضادات ( Antagonists ) والمضادات المتخصصة منها تكون قادرة وبوضوح على التداخل معها فبعض منها لها بعض درجات التخصص مثل مستقبلات الأسيتيل كولين البعد سمبثاوية ( Post- sympathetical ) الخاصة بالألياف البعد عقدية - ( Post ganglic ) للجهاز البارسمبثاوى .



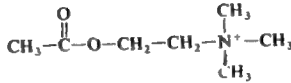
شكل رقم (٩-٥) : المواقع الكولونية و الأدرينالية

وطالما أن تأثيرات المسكرينيك تشبه أو تماثل مثيلتها والمنبه للجهاز العصبي الباراسمبثاوى فإن هذا النوع من مستقبلات الأسيتيل كولين فى الشبك الطرفية الباراسمبثاوية و المسماء بالمستقبلات المسكرينية ويسمى التأثير التثبيهى لهذه المستقبلات بالتأثير المسكرينى ( Muscarinic effect ) وبالمثل فالتأثيرات المحثة و المنبه لمستقبلات الأسيتيل كولين فى الاتصالات العصبية العضلية تشير الى التأثير النيكوتينى ( Nicotinic effect ) والمستقبلات تسمى بالمستقبلات النيكوتينية .

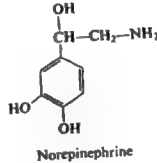
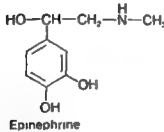
والعقد الباراسمبثاوية و السمبثاوية تظهر وكأنها محتوية على كل من المستقبلات المسكرنية و النيكوتينية .

والمستقبلات تكون موجودة فى الشبك بين الألياف القبل والبعد عقدية فالمستقبلات المسكرنية تتبى الطرف البعد شبكى (Post- synaptically) فى الخلايا العصبية المحتوية على مركب الدوبامين و التى تمثل نموذج للناقل العصبى العقدى .

وهناك أيضا مستقبلات تتركز فى الطرف قبل شبكى (Pre synaptically) وتتأثر بانفراد النواقل العصبية ، فالمستقبلات المختلفة قبل وبعد الشبك تتفاعل بثبات مع الأسيتيل كولين والنورايبينفرين على القلب ، شكل رقم (٦-٩) .

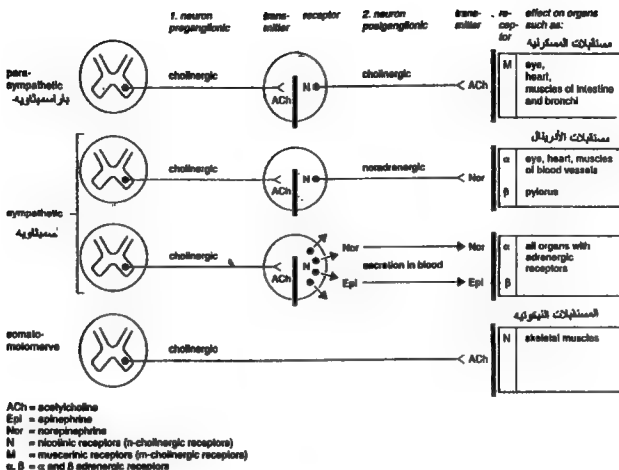


ACETYLCHOLINE



وينفرد الأسيتيل كولين من العصب الوحشى (Vagus) وله تأثير كرونو تروبيك (Chronotropic effect) على القلب ( يقلل معدل القلب ) بتنشيط المستقبلات المسكرنية بعد العقد وبهذه الطريقة فان مضاد الاسيتيل كولين هى اينو تروبيك (Inotropic) والموجه لنشاط الكرونوتروبيك للنورايبينفرين فينفرد بالجهاز العصبى السمبثاوى . ويعمل النورايبينفرين خلال المستقبلات البعد شبكىه (B) والتداخل عند مستوى بعد الشبك يعزى لحقيقة تنشيط المستقبلات المسكرنية و الكولونية البعد شبكىه (M) و التى تثبط التفاعل البيوكمىائى و الذى يعقب تنبيه المستقبلات القلبية .

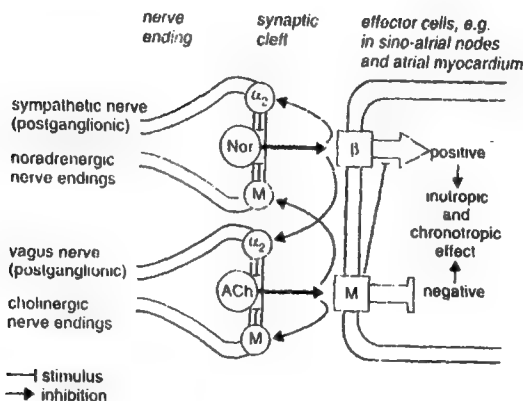




شكل رقم (٩-٦): مسارات العصب الكولونية والنورادرينالية للجهاز

- شبك الكولين إيريجه بالعقد الباراسمبثاوية والمسمبثاوية : يكون تأثير الأسيتيل كولين على المستقبلات النيكوتينية وتضاد بمؤلفات العقد (G. blockers)
- شبك الكولين إيريجه بنهايات العقد (Post ganglionic) بنهايات الأعصاب الباراسمبثاوية فإن المستقبلات المسمبثاوية لها تأثير مضط .
- شبك النورأدرينال إيريجه بنهايات العقد (Post ganglionic) و بنهايات الأعصاب المسمبثاوية فإن مستقبلات الأدرينال إيريجه تثبط (تضاد) كما أن هذه المستقبلات تثبط تأثير الإبينفرين والنورأبينفرين المنفرد من نخاع الأدرينال (Adrenal medulla)
- الأعصاب الحركية تكون كولين إيريجه وتأثير الأسيتل كولين يكون على المستقبلات النيكوتينية و التي يمكن أن تثبط العضلات المسترخية كالكلورير (Curare) .

وتنشط المستقبلات (M) السميتاوية قبل الشبكية بالأسيتيل كولين يثبط  
 إنفراد النورإبينفرين في نهايات النورأدرينال إيرجيك كما يثبط الأسيتيل  
 كولين انفراد نفسه ( تغذيه رجعيه ساليه ) كما بالشكل السابق .  
 وينفرد النورإبينفرين بواسطة تنشيط نهايات العصب النورأدرينال  
 إيرجيك لمستقبلات بيتا- أدرينال إيرجيك على أنسجة القلب ولكن أيضا  
 المستقبل الأدرينال القبل شبكي ( 2 a ) على النورأدرينال إيرجيك و الكولين  
 إيرجيك وربما هذا يثبط إنفراد النورإبينفرين نفسه و الأسيتيل كولين .



شكل رقم (٧-٩): التداخل البعد والقبل شبكي للأسيتيل كولين والنورإبينفرين مع القلب

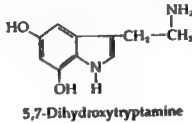
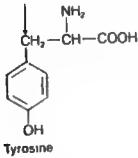
جدول رقم (٩-١) : بعض الجزيئات المدروسة كناقلات عصبية أو محورات عصبية ( Neuro modulators )

الليبيدات والبروتينات	الأمينات
شبيهه مستقبل الأفيون (Opiate)	كاتيكول أمينات:
بتيا - إندورفين (B- Endorphin)	دوبامين
إنكيفالين (Enkephalin)	نور إيبينفرين
فاسوبريسين (Vaso pressin)	إيبينفرين
أنجيوتنسين (Angiotensin)	أمينات متوعدة:
ثيروتروبين :المطلق للهرمون (Thyrotropin)	سيروتونين
نيوروتنسين (Neuro tensin)	أسيتيل كولين
سوماتوستاتين (Somatostin)	هستامين
Luteinizing Hormone(Releasing: LHRH)	أوكتوبامين
Corticotropin( ACTH)	تيرامين
كولي سيستوكين (Cholecystokinin)	بيتا- فينيل إيثيل أمين
Vaso active intestinal polypeptide(VIP)	كاموسين (camosin)
أوكسوتوكين (Oxotoxin)	أحماض أمينية:
جاسترين (Gastrin)	جاما - أمينو بيوتريك
جليوكاجون (Glyo cagon)	سبيستيك
برولاكتين (Prolactin)	جليسن
إنسولين (Insulin)	أسبارتيك
(Follicle stimulating Hormone ( FSH )	ثايورين
	جلوتاميك
	برولين

## أماكن الفعل البيوكيميائي المتخصص للتفاعلات العصبية

(Special Biochemical Sites Of Neurotransmitters Action)

- بعض المواد الكيميائية تسبب تأثيرات مماثلة للناقلات بالمخ مثل :  
• هيدروكسي دوبامين : سيروتونين (Serotonin) والمسببة لخفض تعاطي مأكانات السيروتونين (٥،٦-DAI هيدروكسي تريپامين) ، جدول رقم (٩-٢)
- $\alpha$ -ميثيل باراتيروسين : والمؤدى لإنخفاض الكاتيكول أمين بعد تثبيطه لإنزيم هيدروكسيلاتيز أو إنخفاض السيروتونين لتثبيط الأنزيمات الضرورية لتخليقه كأنزيم التريپوفان ديكاربوكسيلاتيز (Tryptophan decarboxylase) بواسطة بارا كلورو فينيل ألانين .



ومثل هذه المواد يمكن أخذها بالطرف القبل شبكى وبآلية غير معروفة تخرب طرف العصب وقد يصل لباقي الخلية القبل شبكية . في حين أن السيروتونين بالطرف البعد شبكى لا تتلف بأخذ مركب هيدروكسي دوبامين السام (مماكن السيروتونين) حيث ليس لها آلية لأخذه . ولهذا فالمركبات المنفردة من السيروتونين تنخفض بشدة مسببة تغيرات في السلوك المعتمد على مسارات السيروتونين بالمخ .

كذلك جزيئات الألكالويد الفطرى السام (Ergot) المؤثرة على المستقبلات السيروتونية (Sertonerger) المستخدمة للسيروتونين فى النقل أو لإنخفاض الناقلات العصبية نتيجة آليات أخرى لتعاطي جرعات كبيرة من مونو صوديوم جلوتامات أدى لاضطراب وظيفة الإنزوكرين العادية .

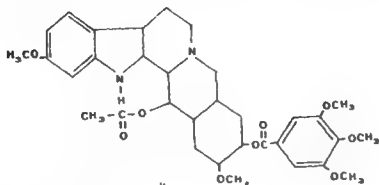
وهذه النتائج لن تؤدي لنقص تنظيم وأخذ الغذاء الناجمة عن موت إحدى مساحات الهيبوكامبيس ويبدو أن الخلايا قتلت لعدم إكمال نمو العائق النموي المخي بها فيسمح بمرور تركيزات عالية من الأحماض الأمينية لنفاذية الخلايا المستخدمة للجواتامات كناقل عصبي .

ويؤدي التغير في مستوى الناقل العصبي لتغير العمليات البيوكيميائية و الفسيولوجية المعتمدة عليه بنفس درجة التغير إن لم يكن أكثر فتركيزه في مستقبله ذو وظيفة رئيسيه في الهدم والتخليق و بالتالي فأى مادة تخفض تخليقه أو تزيد من إنبهارة سيكون لها نفس الأثر في خفض تركيزه ، فالكالويد الريسيريبن (Reserpine) يخفض إنفراد الكاتيكول أمين من مخازنة وتكون النتيجة إنعكاس غير كامل وبأليه غير معروفة فتتلف وتعاق العمليات المعتمدة عليه .

جدول رقم (٩-٢): العلاقة بين إعاقة ارتباط مركب المسكرون (Muscaron) بمستقبلات الأسيتيل كولين بروتوس الذباب المنزلي بتركيزين من مركب النيكوتين و مماكفاته :

LD <sub>50</sub>	١٠ <sup>-</sup> مول <sup>٤</sup>	١٠ <sup>-</sup> مول	المركب
٥	١٠٢	٥٠	نيكوتين (Nicotine)
٤	٩٨	٢٥	أناباسين (Anabasine)
١٦	٩٢	٤٥	٣- بيريدل ميثيل إمين (3- byridyl methyl imine)
١١	٩٧	٦١	٣- بيريدل ميثيل أمين (3-byridyl methyl amine)
١٠٠<	٠	٠	ن. ن - داي إيثيل نيكوتين- أميد (N,N-diethyl Nicotinamide)
١٠٠<	٠	٠	ن - (٣ بيريدل ميثيل) مورفين (3 pyridyl - N meythyl ) morphine

كذلك فالكالويد روالفيا (Rouwolfia) يخفض مخزن الكاتيكول أمين والنور إبينفرين و الدوبامين و إندول أمين سيروتونين بالمراكز العصبية المركزية الطرفية فتضطرب العمليات المعتمدة عليه .  
كذلك يوقف العقار ميثيل باراتيروسين تخليق الكاتيكول أمين لتنشيطه  
إنزيم تيروسين هيدروكسيلاز كما بالرسيرين .

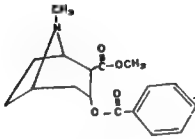


الرزيرين (Reserpine or Serpasil)

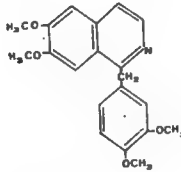
## تفاعل المستقبل :

تعد خصائص المستقبل أداه جيدة لدراسة آليته و التى يمكن وأن تؤثر بها السموم ولقد نال المستقبل الأفيونى (Opiate receptors) أغلب الدراسات والأبحاث لدراسة الفعل المركزى للأفيون ومشتقاته كالهروين والمورفين كمواد مسكنة مخدرة (Narcotics) ففعلها المسكن والمنشط (عدم الإحساس بالألم مع الإنتعاش وعدم الخوف (Euphoric) ) ومسميتها الحادة لأرتباطها بدرجة عالية مع المستقبلات الخاصة بالتنفس فيقل معدل التنفس وهذه المستقبلات مؤثرات فسيولوجية لناقل عصبى يتضمن العملية الفسيولوجية المعادية و المتأثرة بهذه المواد .

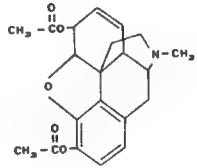
فالافيون أو مضاده (Antagonists) يرتبط بأجزاء فرعية بدرجة عالية بالمخ فالأفيون المنشط يحل فسيولوجيا محل <sup>3</sup> H-dibromo phenyl (extrallorphan) من مخ الفران بينما المشابه الضوئى للأفيون الغير نشط (d-extrallorphan).



(Cocaine) الكوكايين



apaverine) البابافرين



Heroin) الهروين

وبعزل مواد التفاعل الداخلية المنشأ لهذه المستقبلات (مسله من الببتيدات : إندورفين (Endorphins) إنكيفالين (Enkephalins) ) ويظهر أنها من منشأ هرمونى كهرمونات أوليه (Prohormones) و التى ترتبط بقوة بالمستقبلات الأفيونية مسببه تغير فى شكل البروتين المفرز للاستيتل كولين

فيقل إفراسة فلا تصل الأشارات إلى المخ أو تصل أشارات قليلة فلا يتم الإحساس (الشعور) بها أى تسبب فعل تخديرى حيث تتفاعل الجزيئات التى تمر من العائق الدموى المخى مع هذه المستقبلات بعدة طرق :

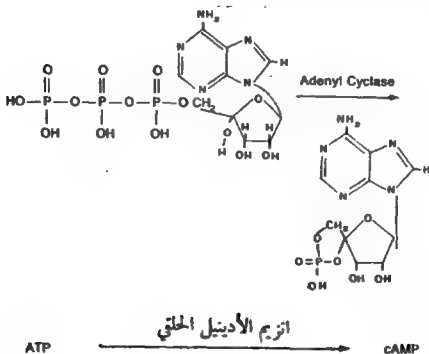
- تفاعل مماثل لمكان الفعل (Situ) للناقل فتسبب إنقباض متحكم فيه بما يماثل الفعل .

- يرتبط مع المستقبل بدون ما يسبب نشاط فإذا كان الارتباط قوى و كافى لفترة فإن النتيجة ستكون تغير مادى حقيقى فى الأتران

(Homeostatic) -

والآليات المعوضة غالبا ما تنشأ ببعض أنواع التغيرات الثانوية و استمرار التعرض لمثل هذه المواد يؤدي للإدمان (Addiction) ومثلها مثل الكودايين والمورفين المستخلصة من نبات الحشخاش *Papver sommiferum* ويكون نتيجة التعرض المزمن لها (الألمان) زيادة تركيز :

أ- أدينوسين مونوفوسفات الحلقي (c AMP) و الأتريم المكون لها بالخلايا الحسية حيث ينشط هذا الأتريم (Adenyl cyclase) بتأثير البروستاجلاندينات (Prostaglandines) حيث ترتبط المواد المخدرة بمراكز استقبالها فتنبط الأتريم الثانى فينخفض تركيز الأدينوسين مونوفوسفات الحلقي :

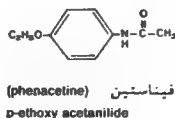
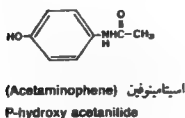
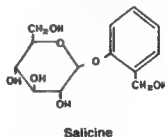
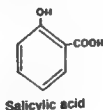
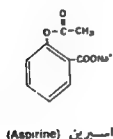




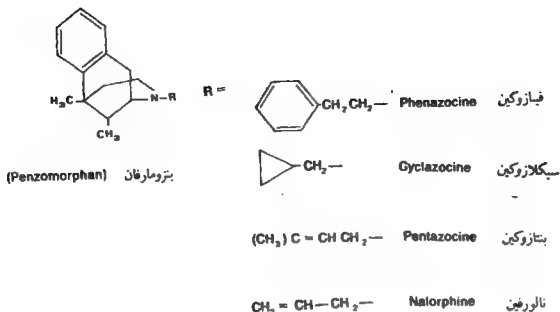
والإبقاء الإنزيم في مستواه الطبيعي فإن تأثير المخدر يكون بإفراز المزيد من الإنزيم لرفع تركيز الأدينوسين مونوفوسفات الحلقى . وبانتهاء مفعول المخدر ( بتنافسه مع الأسيتيل كولين على مراكز الإستقبال التخديرية ويحل محلها بعد طردها ) يكون قد تكون تركيزات كبيرة من الأدينوسين مونوفوسفات الحلقى عن المستوى الطبيعي .

فالبروستاجلاندينات تتدخل في نقل السيالات داخل الخلايا ووقف العصارة المعدية وانبساط الأوعية الدموية و الشعب التنفسية والعضلات الملساء و تجلط الدم و زيادة أو خفض الحرارة .

في حين المواد المسكنة غير المخدرة (Non narcotic analgesics) كالأسبيرين (حمض السليسيك) والمستخلص من لحاء نبات الصفصاف (Willow bark) في صورة ساليسين (Salicine) أو الفيناسيتين (Phenacetine) و الأسيتامينوفين (Acetaminophene) والمؤثرة على مراكز مستقبلات الألم باللمخ فتعوق وصول الأشارات الحسية إليه أو تحد من تكون شبيهات الهرمون ( مثل البروستاجلاندينات) أو بالتأثير على تخليق أنزيمات خاصة .



أما البنزو مورفانات (Benzo morphans) فتعمل كمضاد لفعل المخدر (Opiate antagonist) علاوة على كونها ممكن جيد للألم فتحد من إفراز الأسيتيل كولين فيقل وصول السيالات العصبية لللمخ وتؤدي لشلل وموت لوقف النبض أو التنفس .



في حين يتنافس الأسيتيل كولين على مستقبلات البروتينية بالطرف المقابل وهو ما يحدث أثناء التخدير أو حالات التسمم بالنيكوتين و الأتروبين والكورير .

أو أنها تؤثر بالتنشيط على أنزيم الأسيتيل كولين استيراز فيتراكم بدوره الأسيتيل كولين مؤديا لعدم إنتظام ضربات القلب مع التشنج والموت وهو ما يحدث مع غازات الأعصاب والسموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية .

و بإرتباط الناقل العصبي مع التنشيط التعاقبي لأنزيم أدينيلات سيكليز تزداد كما سبق كميات أدينوسين مونوفوسفات الحلقي (c AMP) تنديجيا ( لتحلل جزئيات أدينوسين تراهي فوسفات (ATP) ) ومن هنا يمكن وأن تعمل دورها المباشر في النقل للنبضة حيث أن التغيرات في مستواها مرتبط مؤقتا فسيولوجيتها علاوة على أن لهذه الأنزيمات نشاط في نقل أيون الفسفرة البروتينية .

كذلك فعندما تتداخل السموم مع مستويات النيوكليوتيدات الحلقية المقابلة للتخليق أو الهدم الإنزيمي السابق تؤدي لتغير في وظيفة الجهاز العصبي

كالعرض المزمن للالكالويدات : مثيل الزانثين والكافين و الثيوفيللين بالقهوة وتأثيرها على وظيفة النيوكليوتيدات الحلقية فتشبط إنزيم فوسفو داي استيريز (Phospho diesterse) الهادم للأدينوسين مونو فوسفات الحلقى (c AMP) إلى أدينوسين مونو فوسفات (AMP) أو الهادم للجوانيدين مونو فوسفات الحلقى (c GMP) إلى (s GMP) فتشوه قشرة نيفام (Lesch nypham) كما يحدث أثناء تطور الفئران بأليه تتضمن النيوكليوتيدات الحلقية ومستقبلات الأدينوسين بالمخ .

ويعتمد توليد ودمج الإشارات الكهربائية بالجهاز العصبي على اختلاف وتوزيع الأنواع الأيونية : توازن الأيون (Ion balance) وتتدفقه بالأسطح الداخلية للأغشية (Interfaces) وهو ما يتأثر بالعديد من الحالات البيوكيميائية مثل :

#### أ- النقل النشط للأيونات :

خاصة الصوديوم والبوتاسيوم و التي تؤدي لتطوير و نمو الجهد الكهربى فمرور هذه الأيونات عبر الغشاء الخلوى للخلية العصبية يكون مصاحب لها إنزيم  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATP-ase}$  الدافع للصوديوم للداخل والبوتاسيوم للخارج فتوقف نشاطها يؤدي لنقص بوظيفة عصب الخلية بطريقتين :

- فالإنزيم يعتمد على الإمداد المستمر للأدينوسين ترائى فوسفات وعليه فالمواد الكيميائية التي تنشط الأكسدة الفوسفورية تنشط مضخة الأيون بطريقة غير مباشرة .

- كذلك فإنتنال الأيون يمكن تثبيطة بمواد تؤثر على الإنزيم مثل جليكوزيد أو أوفالين (Ovaline) أو الرصاص

ويمكن تنظيم نشاط الإنزيم بمستويات من الكالسيوم أو الكالسيوم المنظم بالبروتين و الذى يعمل كمنشط للإنزيم فارتباط البروتين المنظم (Co-bonding regulatory protein) يتضمن تحكم أنزيم أدينيلن سيكليز وأنزيم النيوكليوتيد فوسفوداي استيريز الحلقى (c-Nucleotide phosphodiesterase)

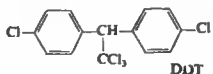
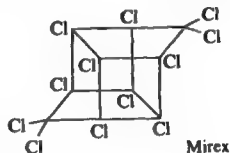
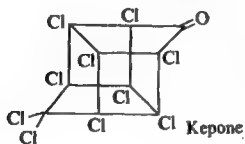
#### ب- النفاذية الاختيارية للغشاء :

وتؤدي جزيئات السم المعزول من بيض السمك وكبدة المسمى تترادوتوكسين (Tetradotoxin) إلى وقف زيارة التوصيل لقناة الصوديوم لتولد

جهد الفعل والمضاد لمجموعه الكلويادات الثبات ( Grayans ) و التى تسبب زيارة ازالة نفاذية الصوديوم .

و الاحتياجات الكبيرة و الثابتة من الطاقة للجهاز العصبى تجعله شديد الحساسية للعوامل المؤدية للإضطراب التمثلى الوسطى (Intermediary metabolism) مثل المواد المؤدية لإضطراب القشرة التأكسدية أو أنظمة تمثلية يمكنها وأن تخرب الخلية بتأثير متتابع على خلايا أخرى تتصل بالخلية المخزية (كالمعادن الثقيلة) .

و هناك عامل آخر هام وهو دمج الأغشية بمحاور الخلايا العصبية ذات الغمد الميلينى المحيط بها فيتكون من طبقات متمركزة كغشاء سطحي للخلايا المتخصصة ( أوليجو دندروسيت ) فالغشاء ما هو إلا عائق لهجوم جزيئات السموم الهيدروكربونية الكلورونية العضوية مثل ددت (DDT) و الميركس (Mirex) و المنبيات كالهكسان و التى تخرب الأعصاب السمبثاوية و الباراسمبثاوية ودرجة كافية فى التنفس الطرفى (Terminal respiration) أو وظيفة الأوعية القلبية مسببه موت المخ بطريقه غير مباشرة .



وتؤدى الأفعال الأولية للسموم العصبية (Neuro toxicants) لخفض الناقلات المتخصصة و التى تعد كأداة لإختبار استجابته فهذه المركبات مماكنات للكابتيكول أمين و الذى يمكنه التفاعل مع هذه الأماكن عند الثور إينفرين أو الدوبامين الموجودة و إليه فعلها على أنظمة الأخذ الشبكية ، فمجرد أخذه بالطرف القريب يسبب تخريب نهاية العصب بألية أكسدة تتضمن شقوق حرة أو أنيون أكسيدى ، فتعاطى الفتران لكميات صغيرة من ٦-هيدروكسى

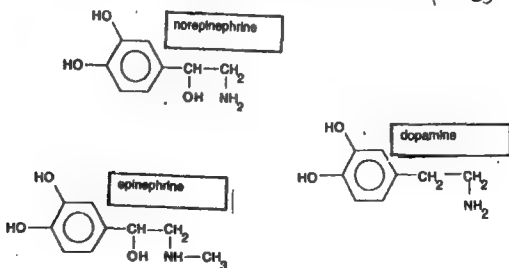
دوبامين (كاتيكول أمين) تؤدي لفقد مستمر لأكثر من ٩٠ % من محتوى النورإبينفرين والدوبامين .

فالعقاقير المؤدية لتنشيط أخذ العصب للنورإبينفرين سوف تفصل بنهاية العصب المحتوى على النورإبينفرين . والعقاقير المؤدية لتنشيط الإنهيار التأكسدي للكاتيكول أمين فتعزز السمية بوضوح لمركب ٦- هيدروكسي دوبامين .

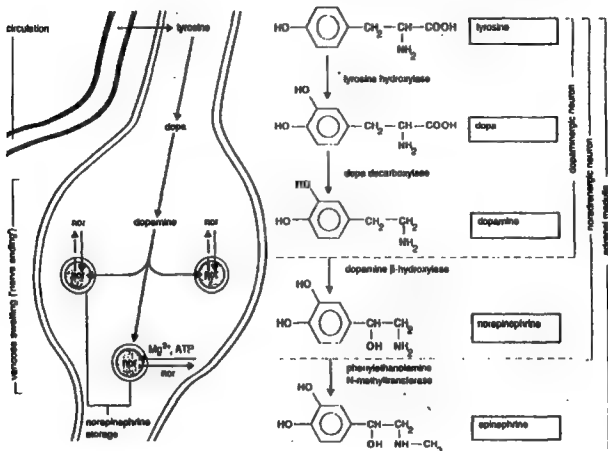
أما الفعل الثانوي للناقل فتحدث تنشيط شديد في إختلال الخطوة (Ataxia) وقد القدرة على الكلام (Aphagea) و (Adipsia) عقب المعاملة مباشرة ويكون هذا التأثير الحاد لسميه مركب ٦- هيدروكسي دوبامين مميت إذا ما قيس كضمان كافي للتغذية .

وطالما أنه يؤثر على الغذاء لمدة أيام عقب المعاملة فإن الحيوانات تظهر علامات إستشفاء خلال عدة أسابيع بعد التعاطي والنتيجة أن الخلايا العصبية الكاتيكول أمينية و التي شغيت لكن مازالت تعاني إنخفاض مساحي في الدوبامين المركزى أو النورإبينفرين .

و إستعادة الوظائف الفسيولوجية المعتمدة على الكاتيكول أمين لابد وأن تتضمن المستويات المطلقة للناقل العصبى ، فجزئيات السموم تتبه مستقبلات الكاتيكول أمين (دوبامين - أبومورفين) ثم بتعاطيها للحيوانات المشتشفاء فإن استجابة السلوك تلاحظ أكبر عما بالكونترول وتعرف بظاهرة الحساسية الفائقة (Hyper sensitivity) وتكس آليات الوظيفة المسترجعة بعد تناول السم .



**التخليق الحيوي للنواقل العصبية أدرينالين (Adrenaline) :**  
 يعد الأدرينالين الوسيط الكيميائي الناقل لنقط الإنقضاء التشابكي  
 بالثيبات . و يتم تخليقه من الحمض الأميني تيروسين ( Tyrosine : Tyr ) بغدة  
 فوق الكليه كما تتمله الخطوات التالية :



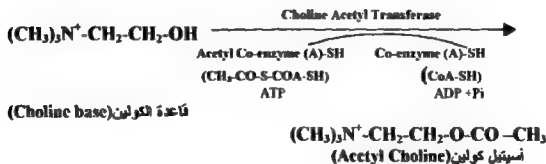
ويتم إفرازه بالمواد النخاعية للغدة الكظرية ( فتحتوى طبقة النخاع و  
 الغدة التى تزن ١٠ جم بالإنسان على ٥ ملجم أدرينالين ويحتوى دم الإنسان  
 على ٠,٠٤ ميكرو جرام / جم أدرينالين و نورأدرينالين وتتراكم بصورة  
 أملاح للأدينوسين ترى فوسفات بأطراف الخلايا العصبية وينطلق منها عند  
 تعرض الألياف للإثارة (Excitation) فتؤدى لإتصال كيميائي بين طرف الليفة  
 العصبية و الخلية أو بين خليتين عصبيتين .

و يوجد الأدرينالين فى صورة متشابهات: أيزومرات (Isomers) ضوئية  
 لإحتوائه على ذرة كربون غير متماثلة وتكون الصورة ذات الدوران لليسرار  
 أكفا من الصورة ذات الدوران لليمين بحوالى ١٥ ضعف .

وللأدرينالين و مشابهاه ( متشاكلاته ) تأثير على الجهاز الوعائي فيرتفع  
أيض الكربوهيدرات فيزيد هدم الجليكوجين بالعضلات لتحويل أنزيم  
الفوسفوريلاز (Phosphorylase) من صورته الغير فعالة للصورة الفعالة تحت  
تأثير وجود الأدرينالين .

### التخليق الحيوي للاسيتيل كولين Acetyl Choline ( A.Ch.) Synthesis

يعد الأسيتيل كولين الوسيط الكيميائي الناقل (Chemical mediator) بنقط  
الالتقاء التشابكي الكوليني (Cholinergic) بالثدييات والحشرات .  
ويتم تخليقها بالميتوكوندريا (كما تخزن بها) من خلال عملية أستله  
(Acetylation) لقاعدة الكولين بأنزيم أسيتيلز (Choline acetylase)  
والموجود بكميات في محاور العقد العصبية مع أنزيم الأسيتيل كولين  
استيريز (Acetyl Cholinesterase A.Ch.E.) وتتم عملية الأستله في وجود  
الأدينوسين ترائي فوسفات (Adenosin tri phosphate : ATP) والمرافق الإنزيمي  
(أ) (Co-enzyme A) و الخلات (Acetate) حيث تتضمن عمليات التخليق  
تغيرا بيوكيميائيا بالخلية :

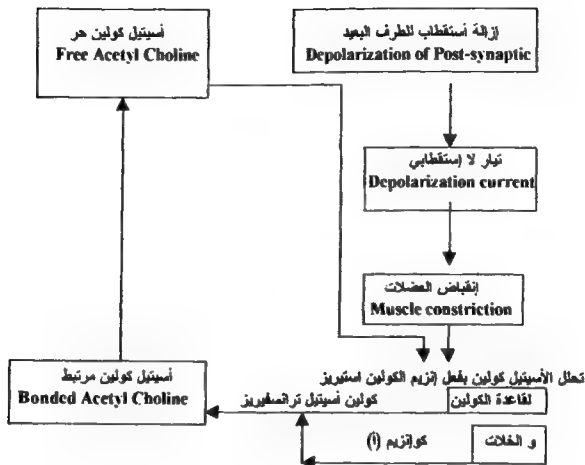


وينفرد الأسيتيل كولين بالشبك العصبية بعد تخليقه عند إنتقال السيال العصبى وعقب إنتقال السيال العصبى يتم تحليله مباشرة ( عقب أداء وظيفته مباشرة ) بأنزيم الأسيتيل كولين استيريز إلى قاعدة الكولين و الخلات مرة أخرى ، لذا فعند تثبيطة (Inhibition) بالسموم العصبية و السموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية فتؤدى لتراكم مادة الأسيتيل كولين بدون تحلل إلى قاعدة الكولين و الخلات فتؤدى بدورها لتثبيته مستمر من السياتلات العصبية التى تنتقل فى النهاية للمستقبلات العصبية الحسية خلال الخلايا الحسية بالعقد العصبية فتلتقط بالعصب المساعد ثم تمر منه للعصب الحركى فتؤدى لرد فعل متصل يؤدى بدوره لإجهاد النسيج العصبى فيفقد حساسيته وتقف أعضاء كثيرة عن تأدية وظيفتها علاوة على الفقد المستمر فى الطاقة لإستمرار التثبيته و ما ينجم عن ذلك من رجفات (Tremors) ورعشة تنتهى بالشلل .

أما فى حالة عدم التثبيته ( العصب المسترخى (Resting nerve) ) حيث يكون الأسيتيل كولين مرتبط بالليوبروتين وبصورة تحميه من نشاط الأنزيم و يكون تركيزه بالصورة المرتبطة ثلاث أضعاف تركيزه بالصورة الحرة ولكن عند حدوث السيال العصبى تنفرد بصورة حرة ويرتفع تركيزه إلى ٢٠٠ ميكروجرام / جم من وزن النسيج .

وعمليات تخليق الناقل الشبكي : الأسيتيل كولين والمتضمن لتغيرات بيوكيميائية فإن أنزيم الأسيتيل كولين كما سيظهر فيما بعد له أهميته كبيرة على هذه الحلقة لأن تثبيطة يؤدى لتراكم الأسيتيل كولين الحر بالشق العصبى الشبكي ( Synaptic cleft) مما يؤدى لإضطراب المرور العادى للسيالات العصبية فتتقبض العضلات و التى تتحول لشلل يرافق صفات السمية الذاتية ، شكل رقم (٩-٨) .





شكل رقم (٩-٧) : رسم تخطيطي يوضح كيفية تخليق الأسيتيل كولين وتخزينه و إنفراده

وهناك العديد من الطرق المؤثرة على الناقل العصبي الكولين إيري جي ك  
المخلقة كما بالجدول التالي رقم (٩-٣) :

**جدول رقم (٩-٣) : التأثير على الناقل العصبي : كولين إرجيك**  
(Cholinergic)

الهدف (Target)	المثبط (Inhibitor)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• تخليق الأسيتيل كولين بأتزيم الكولين أسيتيل ترانسفيريز</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• تراى إيثيل كولين- داى إيثيل أمينو إيثانول</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• تخزين الأسيتيل كولين فى حويصلات بالنهايات العصبية الكولونية</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ناقل عصبى مزيف (False transmitter)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• إنفراد الأسيتيل كولين مع المستقبلات البعد شبكية</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• توكسين البوتوليوسين (Botulin) ومخدرات الموضعية -نقص الكالسيوم- زيادة الماغنسيوم</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ارتباط الأسيتيل مع المستقبلات البعد شبكية</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• الكورير (Curare) كمستقبل نيكوتينى مكساميثونيم ( كمستقبل نيكوتينى - أتروبين كمستقبل مسكرينى</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• تحلل الأسيتيل كولين بأتزيم الأسيتيل كولين استيريز</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• نيواس-تجمين- فيمواستجمين- ألكيل فوسفات</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• النقل عبر الأغشية وإعادة أخذ الكولين للخلية العصبية الكولونية</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ٣-هيمى كولينيم (3-Hemi Cholinium)</li> </ul>

و لكي يكون الأسيتيل كولين نشط حيويًا ( يرتبط بالمستقبلات وينشطها ) فشحنة موجبة تتكون على ذرة النيتروجين وشحنة سالبة نسبيا تتكون على ذرة الكربون ورابطة أستر ذره الأكسجين ( كما بالأسيتيل كولين و الإيزرين و المسكرين و الفوستجمين و النيكوتين )

والمضاد والقادر بوضوح فى الجهاز العصبى اللاإرادى (Autonomic)

بين :

المستقبلات (N) النيكوتينية القبل عقدية : نيكوتين (بالجزئى مركز شحنة

موجب وسالب )

والمستقبلات (M) المسكرينة البعد عقدية : مسكرين (بالجزئى مركز شحنة

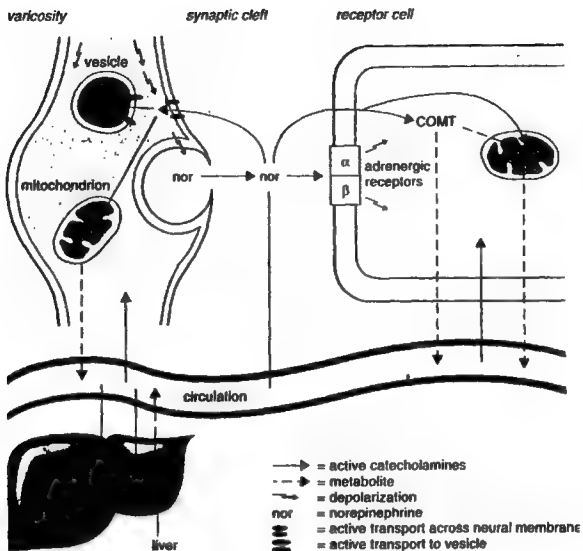
موجب وسالب )

ويلاحظ أن عامل التضاد ( كمنشط لأنزيم الكولين استيريز ) وهما  
فيثوستجمين و النيوستجمين كذلك ٣-هيمى كولينيم يعد كمضاد منافس فهو  
يثبط أخذ الكولين بعد تحلل الأسيتيل كولين بفعل الأسيتيل كولين استيريز  
وهذا ما يثبط تخليق الاسيتيل كولين .

أما ترى إيثيل كولين و داي إيثيل أمينو إيثانول و تركيبات كولونية  
أخرى قريبة الشبه فى التركيب تثبط تخليق الأسيتيل كولين أو تسبب تكوين  
ناقلات عصبية مزيفه .

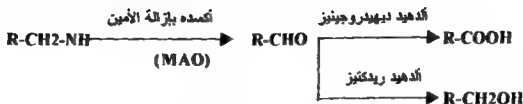
والشبكة الكولونية (Cholinergic) توجد أيضا فى الجهاز العصبى  
المركزى فى المركز التنفسى ، فى نهاية العصب السمبثاوى حيث النور  
إيبينفرين كناقل عصبى فيستأنف أولا أخذه ثم التمثيل للنورإيبينفرين و الذى  
ينهى تأثير الناقل ، شكل رقم (٩-٨) .

ونشاط العصب السمبثاوى البعد عقدي يمكن وأن يسبب حالة عدم  
استقطاب (Depolarization) فينفرد النورإيبينفرين بواسطة (Exocytosis)  
وتلعب أيونات الكالسيوم و الأدينوسين ترى فوسفات دور أساسى فينتشر  
النورإيبينفرين للخلايا المتأثرة و التى عندها يمكن و أن تسبب تأثير بواسطة  
المستقبلات ألفا وبيتا أدرينال إيجيك وكمية قليلة فقط من النورإيبينفرين



شكل رقم (٨-٩) : إفراز و تمثيل النورإبينفرين الغير نشط

تفرد وتظهر في مجرى الدم بينما حوالي ٩٠ % تمتص في توسيع الأوردة (Varicosity) و هي بصيالات بروتين في نهايات العصب السمبثاوى .  
 و النورإبينفرين داخل الخلايا العصبية لا يخزن في الحويصلات ولكن يدخل تفاعلات أكسده بإزالة الأمين في الميتوكوندريا وبملازمة أنزيم مونو أمين أكسيديز (Mono Amine Oxidase : MAO):

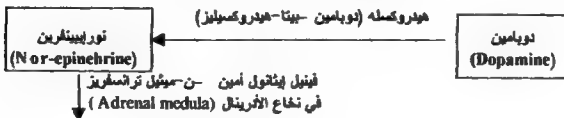


و الألدريد المتكون كوسيط يختزل أو يؤكسد بتفاعلات متعاقبة والممثلة الغير نشطة تنتشر في مجرى الدم . ويزال من النور ايبينفرين في العضو المؤثر ( Effector ) مجموعه الأمين بالأكسدة أو بالميتلة على ذرة الأوكسيجين بأنزيم كاتيكول أوكسيجين مثيل ترانسفيريز ( COMT ) .  
و الكاتيكول أمينات و التي تتور مع مجرى الدم تمثل بالكبد بواسطة إنزيم مونو أوكسيجين أوكسيداز ( MAO ) و الكاتيكول أوكسيجين مثيل ترانسفيريز .

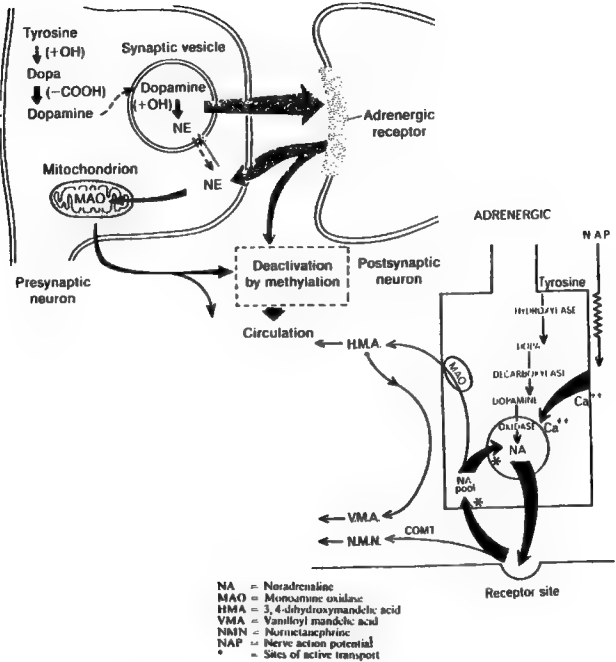
وعملية تخليق و تخزين النورايينفينرين أيضا تكون هدف للمواد السامة والملوثات البيئية ، شكل رقم (٩-٩) .

فالحمض الأميني تيروسين (Tyrosine : Tyr) يمتص من تيار مجرى الدم بالخلايا العصبية وتحدث له هيدروكسلة بأنزيم تيروسين هيدروكسيلات فسي السيتوسول توجد الدوبا ( داي هيدروكسي فينيل الالانين ) تتكون وهنا تحدث عملية ديكربوكسلة ( إزالة الكربوكسيل ) بواسطة أنزيم دوبا ديكربوكسيلات إلى دوبامين (٤،٣ - داي هيدروكسي فينيل إيثيل أمين) .

و إليه الإنتقال التي تؤكد أخذ الدوبامين إلى الحويصلات وهو مما يحدث عند التخليق في الخلايا العصبية من النوع : دوبامين إيري جي ك في نهايات الجهاز العصبي المركزي و إنما يعمل الدوبامين كناقل عصبي .



**ایپینفرین (Epinephrine)**



### شكل رقم (٩-٩) : كيميائية تخليق و تخزين الإبينفرين

في الحويصلات حيث يعد إفرازه فإن كمية من النور إبينفرين (نور فرينالين) تعود مرة أخرى النهاية القبل شبكية وهنا فإن بعض منها يزال تنميطه من خلال عملية مثيلة و يحمل بعيدا بالدم ، أما النور إبينفرين (نور فرينالين) المستويلازميلها أن يؤخذ إلى الحويصلات الشبكية أو تنهار حويلا بواسطة إنزيم مونوأمين أكسيداز (MAO : Monoamine Oxidase)

ففي الحويصلات الخاصة بالخلايا العصبية من النوع : نورأدرينال إيرجيك يحدث للدوبامين هيدروكسلة (Hydroxylation) بأنزيم دوبامين بيتا-هيدروكسيليز إلى نورإيبينفرين في حين أنه في نخاع الأدرينال (Adrenal medula) يتكون الإيبينفرين من النورإيبينفرين بأنزيم فينيل إيثانول أمين - ن-ميثيل ترانسفيراز .

وليس فقط الأمينات الأحادية مثل النورإيبينفرين و الدوبامين أو السيروتونين تلعب دورها كنواقل عصبية بالجهاز العصبى المركزى فالأحماض الأمينية مثل جاما- أمينو بيوتيريك ( GABA ) أيضا ناقلات عصبية هامة . وعدم استمرارية توصيل العصب والناقلة بسبب النقل الشبكي تكون فرصة مفيدة للمواد الكيماوية الفارماكولوجية لتدخل فيها و هنا غالبا ما تحدث أيضا تأثيرات عصبية سامة .





## الباب العاشر

طبيعة مستقبل الأسيثيل كولين

واستجابته للسموم و الملوثات البيئية



**طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين واستجابته للسموم و الملوثات البيئية**  
**A.Ch. Receptor Nature & It's Response to Poisons and Environmental Pollutants**

تعد طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين بروتينية التركيب و مكونة من الأحماض الأمينية خاصة الأعضاء الكهربائية منها ( Electronic organs ) . حيث تمثل الأحماض الأمينية القاعدية منها ١١-١٢% مول / جزيئي بينما الأحماض الأمينية الحامضية تمثل نسبة ١٩-٢٦% مول /جزيئي حيث النسبة المئوية لحمض الأسبارتيك أكبر من النسبة المئوية لحمض الجلوتاميك.

ويعكس هذا المحتوى العالي من الأحماض الأمينية بالمستقبل إنخفاض نقطة الأيسو اليكتريك ( Iso electric point ) و المسامية لحوالي ٤,٨-٤,٨% بالأعضاء الكهربائية فهي تماثل بهذه الطبيعة أغلب بروتينات الأغشية الداخلية أو المدموجة والتي تتخلل طبقتي الليبيد ، كما أن له قطبية منخفضة ، جدول رقم (١٠-١) .

وبالنسبة لعدم إمكانية تقدير حمض التريتوفان وربما يرجع ذلك لتداخل المواد المنظفة (Detergent) أو لإختلاف الأنواع حيث أن إشارة جزيئي المستقبل يظهر منحني فلورسنس عند طول موجي قدره ٢٩٠ نانوميتر مماثل للتريتوفان عند طول موجي قدره ٣٣٦ نانوميتر .

وهناك إحتمال بأن مستقبل الأعضاء الكهربائية هو بروتين مرميثين أو جليكوبروتين لوجود سكريات وهكسوز أمين و التي أمكن ترسيبها بمركب (Concenvolin A) .

والمستقبل بالأغشية المرتبطة هو فوسفوليبيوبروتين ( لشدة أعاقته للأسيتيل كولين المرتبط مع المستقبل عقب تعرضه لإنزيم الفوسفو كينيز ) ولكن بتحليل الفوسفوليبيدات بالمستقبل كانت أقل من ١% أما المستقبل برأس الذباب فيظهر أنه فوسفوليبيوبروتين لذوبانها البسيط أثناء التجنيس .

ويصعب تقدير الوزن الجزيئي للمستقبل بالفقاريات للاحتياج لمنظف (Detergent) يبقى في صورته الذائبة حتى بعد التنقية وكان أعلى تقدير لوزنه هو ٤٥٠٠٠٠ وباستخدام صوديوم دوديسيل سلفات (S DS) جيل إليكتروفورييس إنخفضت تقديراته إلى ٢٣٠٠٠٠ - ٢٦٠٠٠٠ والنجاح في اختزال تركيز الترايتون (Triton) خلال تنقيه المستقبل إلى ثمانى جزئيات / تحت وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط فيسمح باستخدام سرعة الترسيب والأتران لتقدير الوزن الجزيئى حيث بلغت وزنها فى التكتلات ٣٣٠٠٠٠ - ٦٦٠٠٠٠ أو ١,٣٠٠٠٠٠ عند إضافة ٠,١% ترايتون. وطالما أن الوزن الجزيئى المقابل لموقع واحد مرتبط بالأسيتيل كولين ٨٣٠٠٠ - ١١٢٠٠٠ وأن البروتين المتفكك بمادة (SDS) إلى تحت وحدة كبيرة ذات وزن ٤٦,٠٠٠ فإنه من المحتمل أن ثلاث من تحت الوحدات ذات ٣٣٠٠٠٠ تتكون من عديد من البروتوميرات (Protomers) أى وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط وكل بروتومير يعمل من تحت وحده ٤٦٠٠٠ . فإذا كان الوزن الجزيئى للمسقبل ٦٦٠٠٠٠ و البرتومير ١١٠٠٠٠ و الجزيئى يتكون من ستة بروتوميرات فالبدائل المعقولة ستكون ٣٣٠٠٠٠ ويتكون من أربعة بروتوميرات كل منها ٨٠٠٠٠ .

وأعطت تجارب الإليكتروفورييس على السمك من النوع : *Electrophorus electricus* و عضلات الفقاريات منحنيات جرعة- إستجابة سيجمويدية وهو ما يشير إلى تساهمية موجبة : فعندما يرتبط جزيئى مع تحت وحده تحت لتغيرات ثلاثية الأبعاد فى تحت وحده أخرى لتصبح أكثر إستقبالا لجزيئى ثانى فربما تعزى بيانات الإليكتروفورييس للتفاعل التساهمى فى مرحلة الارتباط أو التأثيرات الأخيرة على سلسلة الحوادث المؤدية للاستقطات :

فى البدايه وعند ارتباط الرابطة الكولونية للمستقبل عند أعلى تركيز للربط حيث أعطت علاقة خطية متبادلة وتركيز المرتبط ، كذلك ظهرت التساهمية الموجبة للأسيتيل كولين المرتبط عند ارتباط نيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) كذلك ديكاميثونيم (Decamethonim) .

جدول رقم (١٠-١) : تكوين مستقبل الأسيتيل كولين  
للأعضاء الكهربية بطرق مختلفة *Torpedo marmoria & Electrophorus electricus*

مستقبل الأسيتيل كولين			إليكتروفور الأسيتيل كولين استيريز			الحضض الأميني
طريقة	طريقة	طريقة	طريقة	طريقة	طريقة	
الدفاوى	klett	Meunier	Leuzinger	Dudai	Rosenbery	
٦.١	٥.٧	٦.٣	٤.٣	٤.٨	٤.٤	ليسين
٤.٤	٤.٤	٥.١	٥.٣	٥.١	٥.٣	فينيل الأئين
٧.١	٧.٨	٧.٢	٧.٣	٧.١	٧.٣	هستدين
٧.١	٠.٠	٧.٤	٧.٠	٠.٠	٧.٠	تريوتوفان
٣.٥	٥.٣	٤.٢	٥.٤	٥.١	٥.٢	ارجنين
١١.٨	١٤.٤	٩.٨	١٠.٨	١٢.٦	١٣.١	اسبارتيك
٦.٣	٧.٠	٦.٠	٤.٣	٤.١	٤.٥	ثريونين
٣.٦	٥.٠	٣.٨	٣.٨	٣.٩	٣.٦	ثريوسين
٧.١	٧.٧	٨.٢	٦.٩	٦.٨	٦.٨	سرين
١٠.٧	١٢.٨	٩.٠	٩.٤	١١.١	١٠.٤	جلوتاميك
٦.٢	٧.٣	٦.٧	٨.١	٧.٠	٥.٤	برولين
٦.٤	٧.٤	٤.٨	٧.٧	٨.٨	٩.٧	جليسين
٦.٠	٧.٣	٥.٤	٥.٥	٧.٤	٦.٢	الأتين
٧.٠	١.٨	١.٧	١.١	٠.٩	١.٦	هيمى سيمستين
٥.٥	١٠.٨	٦.٩	٧.٠	٦.٩	٧.١	فالين
١.٧	٢.٥	٣.٤	٣.٠	١.٣	٢.٧	ميثونين
٩.٣	١٣.٢	١٠.٧	٩.٠	٨.٢	٨.٦	ايوسين
٩.٢	٨.٠	٨.١	٣.٧	٤.٠	٣.٨	ايمولوسين

وعند تركيزات رابطة عالية  $10^{-7}$  -  $10^{-10}$  مolar فإن الميل المنخفض للارتباط لوحظ بالمستقبل النقي و بالغشاء المرتبط أو الذائب لمستقبلات سمك الثورييد الكهربى *Torpedo marmoria* من الأنسجة المعاقة (Aged) والميل العالى و المنخفض ربما يمثل الارتباط لمجموعتين مختلفتين من أماكن غير متفاعلة على المستقبل أو على مواقع فى جزئين مختلفين كلاهما نيكوتى و المعاقة

كلية بالسموم العصبية والبدنيل إحداها يمكن تقيدته بالمستقبل بالطرف البعد شبكى (Post-synaptic) و الثاني مستقبل للاتصالات الخارجية .

أما تجارب الإليكتروفوريسس على الضفادع فافترض وجود مجموعتين للمستقبلات ووجود مستقبلات الجلوتامات بعضلات الجراد ( ولكن عملية التنقية لا تميز بين هذه الجزئيات الكبيرة أو أنه أثناء عمليات التنقية فإن مجاميع عدة جزئيات بالموقع النشط تتأكسد أو تختزل أو تتخلل المستقبل وهو ما يخفض ميلها .

وينخفض الميل عند التركيزات العالية من الرابط لوجود تساهم سالب بين تحت الوحدات بالمستقبل لأن تحت وحدين بروتينيتين ترتبط بالجزئى الأول فتحت على تغير شكلي يؤدي لصعوبة الارتباط بالموقع النشط التالى ومن هنا يستج أن جزئيات مستقبل الأسيتيل كولين ربما تتكون من ستة تحت وحدات وتظهر تساهم موجب عند تركيزات رابطة منخفضة فإذا تغير أو إنقلب ترتيب المستقبل ( Turnover ) ليظهر تساهم سالب كما لا يمكن أن يظهر تماثل في إظهار كلا نوعى التساهم فى إرتباطه بالرابط و إرتباط الناقل بمستقبل يحدث تغيرا بالأبعاد الثلاثية بالمستقبل و بالتالى يزيد من تنفق الأيونات ضد التدرج الكهرو كيميائى (Ion flux down electrochemical gradient) خلال بوابات الغشاء والمنظمة بجزئيات الإيونوفور ( Ionophore ) أو البروتين البوابى أو التوصيل الأيونى المعدل (Ionic conductance modulator) .

وليس معروف عما إذا كان الجزئى القنوى هو جزئى أو يساهم عن قرب مع الجزئى الحامل للموقع الرابط للناقل (المستقبل ) وطالما أن كل قناة تفتح بفعل جزئى أو جزئيات/ مستقبل أو ناقل واحد لكل عدة مستقبلات و هو ما لم يميز .

و بالنسبة لمستقبل الأسيتيل كولين فيرتبط أو يزدوج مباشرة ببوابة البروتين أو غير مباشرة بإنزيم يكبر الرسالة بإنتاج رسالة ثانية مما كنه لطريقه إزدواج هرمون المستقبل فى نيوكليوتيد حلقى : جوانيل سيكليز (Guanyl cyclase) .

ومنذ لحظة معاملته الأسيتيل كولين المتحكم (Agonists) بأنسجة المخ يزداد

مستوى الخلية من الجوانتيدين مونو فوسفات الحلقى (c GMP) الذى يفسفر البروتين البوابى لعلاج فتح القناة .

وبعض الشبك تكون مثارة لأن فتح البوابات يؤدى لدخول الصوديوم وخروج البوتاسيوم مسببا حالة لاستقطاب متركز بالغشاء البعد شبكى (Post-synaptic).

ويمكن لنفس الناقل أن يعمل على كلا نوعى الشبك وربما ما يقرر ذلك عندما يثار أو يثبط الشبك هو طبيعة أيون بوابة البروتين المزوج مع مستقبله و الذى يخدم كميزر (Discriminator) ليميز النبضة الكيميائية الملائمة .

وقبل الناقل ينتهى بتخلله من الشبك (فارتباطه به عكسى) و بانخفاض تركيزة فى الشق التشابكى . وحينئذ النقص يحدث بتخللة مانيا أو إنزيميا بالشبك الكولونية بإعادة امتصاصه فى الخلية العصبية ( كما بالشبك الأدرينالية ) أو بإشارة .

ومن هنا نجد أن جزئيات السموم أما أن تهاجم إنزيم الأسيتيل كولين استيراز وهو من البروتينات المنظمة و التى يتضمنها الناقل الكوليني و من أمثله هذه السموم مجموعة السموم الفوسفورية العضوية (Organophosphorus poisons) ومجموعة السموم الكرياماتية العضوية . أو السموم التى تؤثر على تخليق الناقل مثل السموم المؤثرة على إنزيم الكولين أسيتيل ترانسفيراز الداخلى فى تخليق الناقل . أو السموم المؤثرة على مستقبل الأسيتيل كولين ( البروتين المنغمذ فى الخلايا خارج غشاء المستقبل للناقل العصبى .

وبالرغم من إختلاف أشكال المستقبل إلا أنها تتببه بالأسيتيل كولين كالموجودة فى العضلات الهيكلية للفقاريات و التى يمكن تنبيهها بالنيكوتين و مشاكلاته وهى المسماه بالمستقبلات النيكوتينية (Nicotinic receptors) و التى تعاق بالأتروبيين أو المستقبلات المسكرنية كالموجودة بالعضلات الناعمة بالفقاريات و التى تنبه بالمسكرين و متشاكلته .

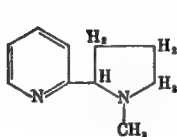
ومعظم المستقبلات ذات طبيعة ذائبة فى الماء ولا تحتوى على فوسفوليبيدات بينما مستقبلات الفقاريات فكلها طبيعية ذائبة بالمنظفات وتحتوى على الفوسفوليبيدات . أما مستقبل الذباب المنزلى فلا يرتبط بقوة

بالأسيتيل كولين حيث قيمة ( $K_d$ ) له ١٦ ميكرومول مقارنة بميثيلتها بالفقاريات (٢٠ ميكرومول) .

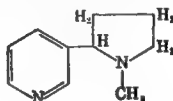
أمثله لمجموعات السموم و التي تقتل بتداخلها مع المستقبلات الكولونية :

# ١- النيكوتين و مماكاناته (Nicotine & Analogues) :

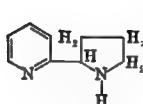
تعمل السموم النيكوتينية على المستقبلات النيكوتينية (Nicotinic A.Ch. Receptors) وتوجد هذه المستقبلات أساسا في العضلات الهيكلية. ويلاحظ أن الجرعات الصغيرة من النيكوتين تثير هذه المستقبلات ففي حين الجرعات الكبيرة من النيكوتين تعوق هذه المستقبلات .



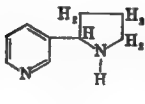
$\alpha$ -Nicotine



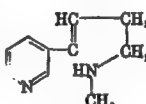
$\beta$ -Nicotine



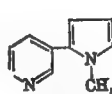
$\alpha$ -Nornicotine



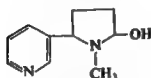
$\beta$ -Nornicotine



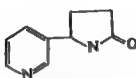
Metanicotine



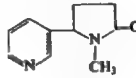
Nicotyrine



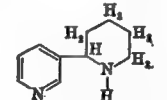
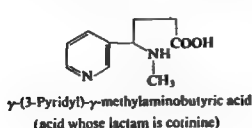
5-Hydroxynicotine



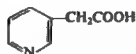
Demethylnicotine



Cotinine



Anabasine (Neonicotine)



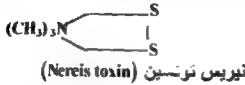
Pyridylacetic acid



## ٢-توكسين الثيريس (Neris toxin)

هو توكسين سام يستخرج من ديدان بحرية *Lumbriconereis heteropoda* . ويعوق هذا التوكسين النقل الكوليني وليس الأنزيم ، فيقلل إفراز الناقل من الشبك القريب (Pre-synaptic) في نفس الوقت يقلل من حساسية الشبك البعيد للأنزيم ويلعب دوره على المستقبلات النيكوتينية و المسكر نية و الكولونية .

وقد أمكن تخليق عدد من المماكنات لها مثل : كارتاب (Cartap) ويمكنها التأثير والتي ربما تنفرد نتيجة تحول التوكسين الأصلي داخل الجسم.



١و٤-داى ثيو ثريتول (1,4-di thiothreitol)



كارتاب (Cartap)

## ٣- البيلاذونا (Belladonna) :

وهى مضاد للفعل الكوليني (Anti Cholinergic) ويؤدى للموت و ذلك من خلال حدوث تغير فى التنفس أو الدورة الدموية .

## ٤- الكالويد الكوليسيثين (Cholicethine) :

يعمل كسم ميتوزى (Miototic) وكسم عصبى للجهاز العصبى المركزى لمنعه تكوين (Tabulin) و التى تعتمد على آليه الانتقال المحورى .

## ٥- الكالويد فيراتريدين (Veratridine) :

وهو الكالويد استيرويدي من نباتات : *Veratium & Zygadenus* ويؤدى لإزالة الإستقطاب من غشاء الخلية .

٦- الكالويد ساكسي توكسين (Sasi toxine) :

و يستخرج من السوطيات *Dino flagellate* وهو من النباتات المائية المغمورة مائيا (Phytoplankton) . و يسد قنوات الصوديوم بالغشاء العصبى وهو ما يماثل فعل بترادو توكسين .

٧- تيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) :

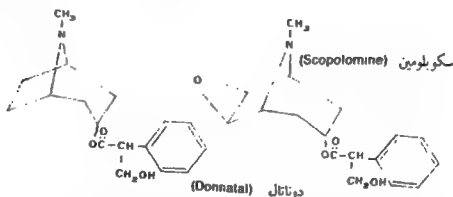
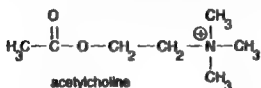
يعوق المستقبل النيكوتينى فيؤثر على الشبك القريب (Pre-synaptic) حيث تعتمد قوتها على الموائمة النسبية (Relative Affinity) للتركيب البنائى الكيميائى لها .

الكيمائيات المهدئة و المخدرة و استجابة الجهاز العصبى لها :

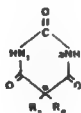
وهى كيمائيات تؤدى للتخلص من التوتر (Tention) والقلق (Anxiety) دون التأثير على المخ حيث تتنافس مثل هذه الكيمائيات مع مركب السيروتونين (Serotonine) و المفرز من الخلايا الحسية بالمخ فى الفجوات البين خلوية لنقل الإشارات الحسية للخلايا المجاورة مثل سيربازيل (Serpasil) و مركب الكلوروبرومازين (Chloropromazine) .



أما مركب دوناتال (Donatal) و مركب سكوبلومين (Scopolamine) فيتنافسا مع مركب الأسيتيل كولين (المفرز بالخلايا الحسية على مراكز الاستقبال المجاورة) حيث تزيد حلقة البنزين من قوة الارتباط بهما مع مراكز الاستقبال بالخلايا الحسية فتزيد من قوة الفعل المهدىء لها .



أما الكيماويات المنومة (Hyponotics) فهي مواد تؤدي لفقدان الحس العميق (تخدير عميق) والتنعاس (Lethergy) ومعظمها مشتقات لحمض الباربيتيوريك (Barbituric acid) وتقوم بعملها من خلال الحد من إفراز مركب الأسيتيل كولين في الشق التشابكي ويزداد فاعليتها بزيادة طول السلسلة الجانبية ( $R_1$  &  $R_2$ ) و بإحتواء أحدهما أو كلاهما على روابط زوجيه كما بالجدول التالي رقم (١٠-٢) :

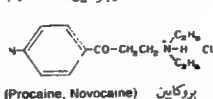
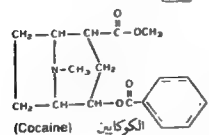
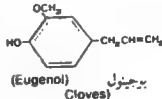
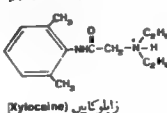
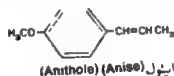
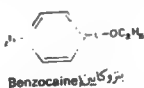
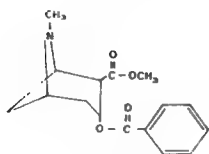


حامض البريتوريك

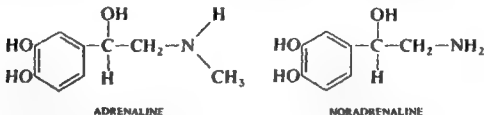
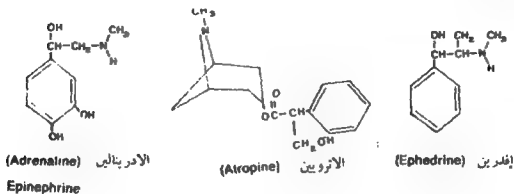
جدول رقم (١٠-٢): التركيب الكيميائي لمجاميع السلسلة الجانبية ( $R_1$  &  $R_2$ )

المركب	المجموعة $R_1$	المجموعة $R_2$
باربیتال	$C_2H_5$	$C_2H_5$
لومینال	—	$C_2H_5$
بیوتاربیتال	$CH(CH_3)(C_2H_5)$	$C_2H_5$
أمیلال	$(CH_2)_2CH(CH_3)_2$	$C_2H_5$
نمبوتال	$CH(CH_3)(C_3H_7)$	$C_2H_5$
سیکونال	$CH(CH_3)(C_3H_7)$	$CH_2=CH=CH_2$

في حين أن الكيماويات المخدرة تؤدي لفقد الوعي و إسترجاء العضلات ولكن لا تتدخل في نبض القلب أو سريان الدم أو التنفس حيث تغير شكل البروتينات المفروزة للناقل العصبي ( تكسير الروابط الهيدروجينية بالبروتين فتقل عدد المراكز الفعالة المفروزة و المعدة للارتباط مع أيونات الكالسيوم المحفزة لإفراز الناقلات أو تخفض عدد المراكز الفعالة ببروتين الخلايا الحسية فينخفض تركيز الكالسيوم وينخفض بالتالي إفراز البروتينات الناقلة للسعال فلا تبلغ المخ فيفقد الوعي مثل المركبات التالية رموزها :



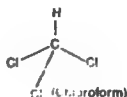
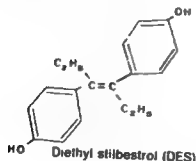
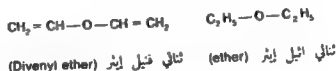
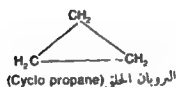
- في حين تؤدي الكيماويات المضادة للإكتئاب (Anti depressent stimulents) إلى إثارة الجهاز العصبي وتنشيط حيوية الجسم فتعيق النعاس :
- الأدرينالين (Adrenaline) : يؤدي لزيادة ضغط الدم وذلك من خلال تنشيط عضلة القلب وتمدد العضلات الملساء بالرئة فيزداد أخذ الأكسجين (فيؤدي لمواجهة الجهد عند الصدمات المفاجئة كالخوف)
  - إفيدرين (Ephedrin) : يقاوم النعاس ويقلل الشعور بالتعب .
  - أتروبين (Atropine) : فيؤدي لإزالة تشنجات العضلات وتوسيع حلق العين ويستخلص من جذور نبات ست الحسن .
  - الكافيين (Caffiene) : كالموجود بالقهوة والشاي حيث يقاوم النعاس .



أما تأثير الكحولات كالإيثانول عندما يمتص بالأغشية المخاطية المبطننة للحلق والبلعوم و المعدة و الأمعاء حيث يصل في النهاية للكبد فيتأكسد في وجود المرافق الإنزيمي (NAD<sup>+</sup>) إلى أسيتالدهيد و الذي يتأكسد بدوره إلى حمض أستيك ثم في النهاية إلى ثاني أكسيد الكربون والماء وطاقة .

والجرعات القليلة منه فاتحة للشهية ( ٠.١ % بالدم ) ومنشطة لأجهزة الجسم ومخففة للتوتر والقلق وموسعة للأوعية الدموية فيخفض ضغط الدم

و بارتفاعها إلى ٠.٣% بالدم تؤدي لاضطراب وخلل عقلي وترنح بالخطوة (Ataxia) ورجفة و لعثمة بالكلام (Dysarthria) وعدم التركيز و صداع و حموضة و غثيان ثم غيبوبة (Comma) فالموت . أما التعرض المزمن للكحول فيؤدي إلى تليف كبدى (Hepatic encephalopathy) بالإضافة إلى تلف غير عكسى بالجهاز العصبى المركزى . أما كحول الميثانول فيضعه ملامح غير تكفى للعمى وثلاثون ملليغرامات تكفى للموت حيث يتأكسد الفورمالدهيد يتجمع بالعين ويتفاعل مع بروتين الشبكية والخلايا البصرية . و زيادة أكسدة الفورمالدهيد إلى حمض فورميك ترفع حموضة الدم فيؤثر على العديد من الإنزيمات وتعالج مثل هذه الحالات بتعاطي كحول الإيثانول لتتنافس جزيئاته مع جزيئات كحول الميثانول على أنزيم كحول ديهيدروجينيز المؤكسد للميثانول (Alcohol dehydrogenase) .



## الباب الحادى عشر

أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز  
والسموم الفوسفورية العضوية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبى لها





## أنزيم الأسيتيل كولين استيريز (Acetyl Cholinesterase) :

يتكون إنزيم الأسيتيل كولين استيريز من سلسلة بيتديه يحتوى سطحها على موقعين نشيطين هما :

### ١. الموقع الإستراتى : الحفاز (Esteratic site) :

وهو الموقع المناظر للمجموعة الإسترية ( $\text{CO-CH}_3$ ) للنقل (أسيتيل كولين) ويحمل شحنة موجبة (Positive charge) . وهو الموقع المسؤول عن عملية الأسلة (Acylation) حيث يرتبط بمجموعة الأسيتات ( $\text{CO-CH}_3$ ) بمادة التفاعل الأساسية للإنزيم (Substrate) ثم عن عمليات التحليل المائى لمجموعة الأسيتات المأسلة للإنزيم حيث يستقبل البروتون المنفرد الحر من التفاعل . ويتكون الموقع الإستراتى من المجاميع الدالة التالية ، شكل رقم (١-١١) :

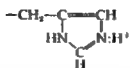
### ١-١- مجموعة هيدروكسيل السلسلة الجانبية لحمض السرين :

حيث ذرة الأكسجين بها ذات نيوكليوفيلية قوية وهو ما ينعكس على قيمة معدل التفكك ( $\text{pK} > 11$ ) حيث تتطور وتتضح صفاتها بتأثير المجموعات الدالة بالأحماض الأمينية المجاورة على سطح البيبتيد . وترتبط مجموعة هيدروكسيل السلسلة الجانبية لحمض السرين بمادة التفاعل الأساسية للإنزيم بالموقع الإسيلى ( $\text{CO-CH}_3$ ) فتحدث عملية أسلة (Acetylation) وينتج عنها جزيئى إنزيمى مأسل (Acetylated enzyme) أو ترتبط بنواة جزيئات السموم الفوسفوري العضوية برابطة المجموعة التاركة (Leaving group) فتتبط من خلال عملية الفسفرة (Phosphorylation) فينتج عنها إنزيم مفسر (Phosphorylated enzyme) أو ترتبط بنواة جزيئات السموم الكرباماتية العضوية من خلال عملية كربمة (Carbamylation) فينتج عنها إنزيم كربم (Carbamylated enzyme) .

### ١-٢- حلقة إيميدازول حمض الهستدين :

وهى حلقة الإيميدازول (Imidazol ring) المعلقة بالسلسلة الجانبية لحمض الهستدين (His : Histidine) .

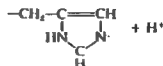
وتقوم الحلقة بتنشيط مجموعة هيدروكسيل حمض السرين لتساعد على حدوث عملية الأسلة حيث ذرة نيتروجين الحلقة ذات النيوكليوفيلية الكافية لدخول التفاعل .



below pH 7

Inactive ChE

حلقة إيميدازول نشطة عند  $\text{pH} > 7$



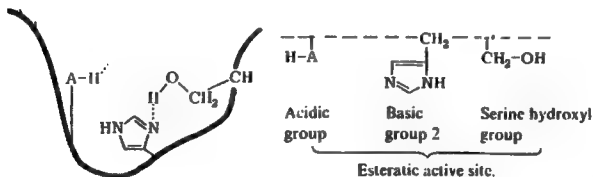
above pH 7

Active ChE

حلقة إيميدازول نشطة عند  $\text{pH} < 7$

### ١-٣- مجموعة كربوكسيل حامضية (Carboxyl group):

وهي مجموعة كربوكسيل حامضية لم يميز الحمض الأميني المتصلة به لذا يرمز لها بالرمز (C-H) حيث ترتبط ذرة كربون مجموعة الكربونيل القطبية (Carbonyl group) مع الأكسجين الموجود بمجموعة أسيتات الكولين ، شكل رقم (١-١١) .



شكل رقم (١-١١) : الموقع الإستراتي بسطح إنزيم الأسيتيل كولين استيريز

## ٢- الموقع الأنونيوني (Anionic site) :

حيث توقع وجود هذا الموقع من قبل نتيجة الارتباطات والنشاطات للجزيئات المشحونة والغير مشحونة من مواد التفاعل وسلسلة متشابهاتها و المؤدية كمثبطات عكسية موجبة الشحنة ، شكل رقم (١١-٢) .

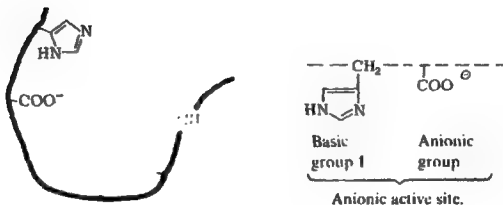
ويحمل هذا الموقع شحنة سالبة وهو المسئول عن توجيهه (Orientation) وجذب (Attraction) و ربط (Binding) مادة تفاعلة الأساسية الأسيتيل كولين من الطرف الكاتيوني حيث يرتبط هذا الموقع بذرة النيتروجين الرباعية (Quaternary nitrogen atom) بقوى كولمب وهى قوى تجاذب كهرواستاتيكية (Electrostatic Attraction forces) بين أيونين مختلفين فى الشحنة فيميل إحداهما لفقد إلكتروناته فى حين يميل الآخر لإكتسابها حيث تلعب هذه القوى دور هام فى التوجيه المتخصص (Specific orientation) لجذب وربط جزيئات السم نحو الشق الفعال بالمستقبل الحيوى و الذى غالباً ما يكون سطح الإنزيم المحتوى على مجاميع متباينة متأينة لحد ما عند أس تركيز أيون هيدروجين معين وتظهر أهمية هذه القوى بصفة خاصة مع مركبات الأكسيم (Oxime compounds) و التى تسارع على إستعاده نشاط الإنزيم بعد فسفرته أو بعد كريمةته .

فى حين أن قوى الإزدواج القطبى (Dipole - Dipole interaction) فهى قوى تجاذب إلكتروستاتيكي بين جزيئات السم والمستقبل من خلال الإزدواج القطبى - قطبى (المركزى) حيث أن إحداهما يكون غنى بالكثافة الالكترونية و الآخر فقير بها و بين جزيئى المستقبل (Receptor) والحامل لنفس مركزى الشحنتين لكنها متضادتان فى الإتجاه حيث يظهر التجاذب الإلكتروستاتيكي للجزيئات القطبية الأخرى ذات الشحنت المختلفة المزدوجة ( + ، - ) و التى تميل لأن ترتب نفسها فتحد من الإثارة ( الإهاجة ) الحرارية الناجمة عن حركتها وذلك فى صفوف من الأقطاب ثنائية الشحنة المختلفة فى نفس الوقت تكون متقابلة مع الأقطاب المخالفة فى الشحنة بالمستقبل فيحدث الإزدواج القطبى وتكون قوته ٥ كيلو كالورى/ ١ مول حيث يحدث هذا النوع من الارتباط خاصة بين جزيئات السموم الهيدروكربونية الكلورونية ومكونات الجبل العصبى : الوظيفة العصبية .

و يتكون الموقع الأنيوني ، شكل رقم (٢-١١) من المجاميع الدالسة التالية (Functional groups) :

٢-١- حلقة إيميدازول الحمض الأميني هستدين (Imidazole ring) :  
و هي حلقة الإيميدازول المعلقة بالسلسلة الطرفية للحمض الأميني هستدين وهي حلقة قاعدية التأثير وتكون في صورتها النشطة عند تركيز أس أيون هيدروجين (pH) أكبر من سبعة . وتقوم بتسهيل عملية التحليل المائي .

٢-٢- مجموعة الكربوكسيل الحامضية (Carboxyl group) :  
و هي مجموعة الكربوكسيل المعلقة بالسلسلة الجانبية لحمض الجلوتاميك وهي مجموعة متأينة



شكل رقم (٢-١١): تركيب الموقع الأنيوني بسطح جزيئ الإنزيم

و جزيئى أنزيم الكولين إستيريز ، شكل رقم (١١-٣) إما أن يكون :

١-أنزيم أسيتيل كولين استيريز حقيقي:متخصص:أنزيم كرات الدم الحمراء:  
(Acetyl Cholinesterase : A.Ch.E) : True or Specific Acetyl Cholinesterase :  
(Erythrocyte Acetyl Cholinesterase)

و ينتمى هذا الإنزيم لمجموعة إنزيمات كبيرة وهى مجموعة الإنزيمات المحللة و التى تقوم بتحليل المائى من خلال كسر أو شق ( Split ) مادة التفاعل الأساسية له (Substrate) وهى الأسيتيل كولين .

و يوجد هذا الإنزيم فى الأغشية قبل وبعد الشبكية (Pre & Post synaptic) فى المادة الرمادية (Gray matter) بالنخاع وكرات الدم الحمراء وبموقع الاتصالات العصبية بالفقاريات (Vertebrate neuromuscular junctions) وتنشيطه هنا (Inhibition) يعنى موت الكائن الندى .

ويقوم الإنزيم بتحليل مادة تفاعلة الأساسية وهى الأسيتيل كولين سريعا (عقب ملينانيه ) فى المقام الأول عن أى مادة تفاعل أخرى حيث يزداد معدل تحليله لها بزيادة تركيزها تدريجيا وحتى  $3 \times 10^{-3}$  مولر بعدها ينخفض معدل تحليله لها تدريجيا لتنشيطه بها لهذا سمي بالإنزيم المتخصص (Specific Acetyl Cholinesterase) حيث يزال حمض الأسيتيك بالدم بينما الكولين تؤخذ بالخلية العصبية و تستخدم لتخليق الأسيتيل كولين مرة أخرى .



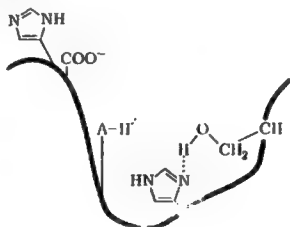
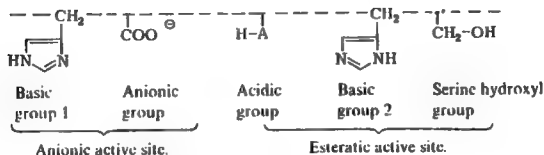
أسيتيل كولين (A cetyl Choline : A.Ch.)



قاعدة الكولين (Choline base : Ch-OH)

أسيتات (Acetate)

كما يمكنه تحليل الأسيتيل بيتا كولين (Acetyl B-Choline) و البيوتيل كولين (Butyl Choline) و البيوتريك كولين (Butyric Choline) ولكن بسرعات أقل كذلك يمكن تحليل مادة تراى بيوتريل (Tris butyryl) ولا يحلل مادة ميثيل بيوتريل .

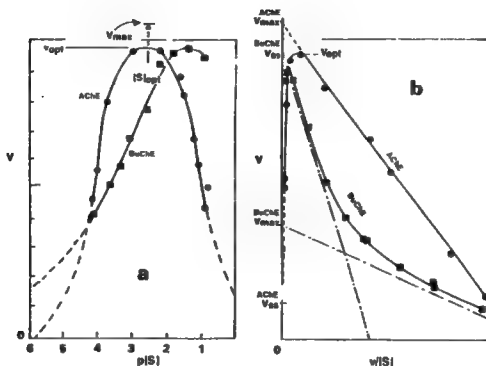


شكل رقم (١١-٣): المجموعات الدالة المكونة للموقعين الاستراتي والأنيوني بسطح جزئى أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز

وبلاحظ أن سلوك نشاط الإنزيم فى تحليل مادة الأسيتيل كولين ( مادة تفاعله ) بكرات الدم الحمراء فى البداية يزداد بزيادة تركيز مادة التفاعل حيث أفترض أن تكون الناتج الوسطى المعقد: معقد ميخائيل ومنتن (Michaelis & Menten complex) يتضمن تكوين ناتج وسطى معقد آخر وهو (ES<sub>2</sub>) :



ويتوقع قيم لو غاريتم تركيز مادة التفاعل (S) في مقابل سرعة التفاعل (V) نحصل على منحنى ناقوس متمائل شكل رقم (١١-٤)



شكل رقم (١١-٤): أ- منحنى تحليل مادة الأسيتيل كولين بإنزيم الأسيتيل كولين استيراز (A. Ch.E.) و أنزيم البيوتريل كولين

استيراز (Bu.Ch.E.)

ب- منحنى يمثل توقع قيم  $V/(S)$  مقابل (V) لكلا الإنزيمين

المباقيين حيث:  $V_{max} > A.Ch.E. V_{max}$

$V_{max2} < Bu.Ch.E. V_{max}$

حيث :

$$V = V/(1+K_m(S) + (S)^2/K_m)$$

و بتفاضلها نحصل على :

$$\begin{aligned} d(V-1)/D(S) &= K_m \cdot d(s_i^{-1})/(d(s_i) + K_m)^{-1} \\ V &= V_{opt} \cdot d(s_i^{-1})/ds = 0 \\ (S)_{opt} &= (K_m \cdot K_{ss})^{1/2} \\ V/V_{opt} &= 1 + (K_m \cdot K_{ss})^{-1/2} \end{aligned}$$

حيث قياس :

$V$  و  $K_m$  و  $K_{ss}$  ثوابت هامة كصفات مميزة لمادة التفاعل ويسهلوا وجود مقارنة كمية بين مادة تفاعل وأخرى .

وهذا الإنزيم هدف للمثبطات الإنزيمية مثل أفراد مجموعة السموم الفوسفورية العضوية بعائلاتها المختلفة وكذلك مجموعة السموم الكارباماتية .  
ويوجد هذا الإنزيم فى الجهاز العصبى المركزى فقط بالحشرات ولهذا فمن الخطأ الذكر بأنه يوجد فى الالتقاء العصبى العضلى و التى ربما تحتوى على الناقل العصبى جلوتامات كذلك فقد ذكر وجوه فقط بعضلات حشرة (Cricket) .

٢ - أنزيم الكولين أستيريز الكاذب: الغير متخصص: البلازمى :

(Pseudo Cholinesterase : Non-Specific Cholinesterase : Plasmic Cholinesterase)

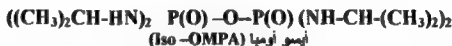
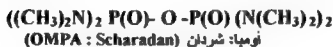
ويسمى هذا الإنزيم ببساطة بإنزيم "كولين استيريز (Cholinesterase) أو

أنزيم البيوتيريل استيريز (Butyryl esterase) .

ويوجد بالتخاع و بالمخ والبلازما أساما والبنكرياس والكبد و الأنسجة العصبية والجهاز العصبى بالحشرات حيث يمنع الأسيتيل كولين من المرور من عضو لآخر . و مادة تفاعلة الأساسية هى البيوتيريل كولين ثم البيوتيريل كولين و البنزويل كولين .



وتزداد سرعة تحليله لمادة تفاعله الاساسية وهى البيوتيل كولين  
ينقص تركيزها فأقصى نشاط تحليلي له يكون عند تركيز  $10 \times 10^{-3}$  مولي  
وزيادتها عن ذلك لا يثبط الإنزيم كما يزداد نشاطه بزيادة طول السلسلة  
الكربونية فهو أنشط على بيوتيرات الكولين عن الاسيتيل كولين .  
وتثبط هذا الإنزيم لا يؤدي لضرر واضح حيث يتم فى الغالب بدون  
أعراض تظهر الكائن ولكن مستوى التثبيط الحادث يعد كمعيار ( Index )  
لقياس درجة التسمم حيث يتميز الإنزيم بشدة حساسيته لمركب الشردان  
:أومبا ( Octa Methyl Pyro Phosphate : OMPA ) بما يعادل ١١٣٠٠ مره قدر  
حساسية إنزيم الأسيتيل كولين استيراز الحقيقي المتخصص وتقل هذه النسبة  
إلى ٤٢٠٠ مره مع مركب ميبا فاكس ( Mipafax ) .



وتوجد أشكال متعددة للإنزيم الواحد و المسماء بالآيزوزيم ( Isozymes ) أو  
شبيهات الأنزيم و أمكن فصلها بالتفريد اللونى الدقيق الكهربى :  
الآليكتروفوريسس : ( Electrophoresis ) وقد يشار إليها بالأشكال الجزيئية  
العديدة ( Multi molecular forms ) فكل منها تحت تحكم جينى منفصل أكثر منه  
تجميع نتيجة طريقة أستخلاص معينه أو تجهيز معين ، وجميع هذه الأشكال  
تشارك فى صفاتها المساعدة ( Catalytic ) وتختلف فى درجة حساسيتها  
بالنسبة للمنبطات .

وتتأثر حركية (كينيتيكية) هذا الإنزيم من حيث سرعة تحليله لمادة تفاعله الأساسية بعدة عوامل منها :

أس تركيز أيون الهيدروجين (pH-effect) حيث يتم التفاعل بالمحاليل المائية للنظام الحيوى الأتزمى نتيجة الاصطدام المتكرر لجزيئات المادة (Frequency of collision) مع الماء و الذى يشغل الحيز الأكبر حيث تصطدم جزيئات الماء مع روابط مادة تفاعله ( الأسيتيل كولين ) فتتفكك :



(A cetyl Choline : A.Ch.) أمينيل كولين



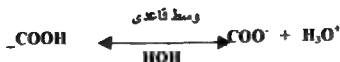
(Choline base : Ch-OH) قاعدة الكولين

(Acetate) أسيتات

وتتوقف طبيعة الإنزيم البروتينية الكهربية بصفة رئيسية على طبيعة التركيب الكيميائى البنائى لها من أحماض أمينية أمفوتيرية (Ampholytes) حيث تسلك فى الوسط الحامض سلوك القواعد فتتأين وهنا تكون مجاميع الكربوكسيل غير متأينة : غير متفككة (Un-dissociation) بينما تكون مجاميع الأمين فى صورة متأينة و تحمل شحنة موجبه :



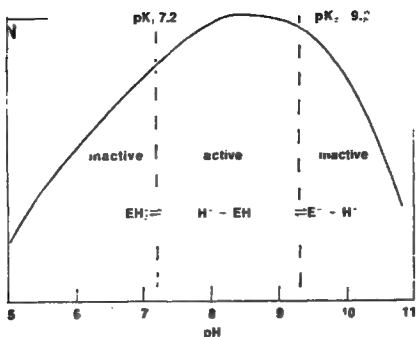
بينما تسلك فى الوسط القاعدى سلوك الأحماض فتتأين : تتفكك مجاميع الكربوكسيل وتحمل شحنة سالبة :



وهذا ما يتيح لها قابلية الاتحاد مع مادة تفاعله (الأسيتيل كولين) حيث يكون الأنزيم نشط في مدى معين من تركيز أس أيون الهيدروجين و يسمى بالمدى الأمثل (Optimum limit)، شكل رقم (١١-٥) و يرجع تأثيره إلي :

- السرعة القصوى (Max. velocity) لمدى التفاعل الأنزيمي .
  - موانمة الأنزيم (Enzyme affinity) بين الأنزيم ومادة تفاعله الأساسية بحيث يكون الإنخفاض في أي من الجهتين للمدى الأمثل لدرجة تركيز أيون الهيدروجين راجعاً إلي :
  - الانخفاض في درجة التشبييع للأنزيم بمادة تفاعله لحدوث تغيير في تأين مراكزه النشطة
  - أو لحدوث تغيير في التركيب التكويني للأنزيم (Enzyme configuration)
  - أو لحدوث تغيير في التركيب التكويني لمنشطات الأنزيم
  - أو لحدوث تأثير على مادة تفاعله .
- ومن هنا يمكن التغلب بعض الشيء على ذلك باستخدام تركيزات عالية من المادة المتفاعلة لتشبييع الإنزيم عند درجات تركيز أيون الهيدروجين المختلفة .

ويلاحظ أن منحنى تركيز أس أيون الهيدروجين لإنزيم البيوتيل كولين استيراز (Butyl Choline esterase : Bu.Ch. E.) يزداد في نفس مسار منحنى الأسيتيل كولين استيراز ولكن النشاط لم يبدأ في الإنخفاض حتى بعد حدود تركيز أس أيون الهيدروجين من ٩-١,٥ .



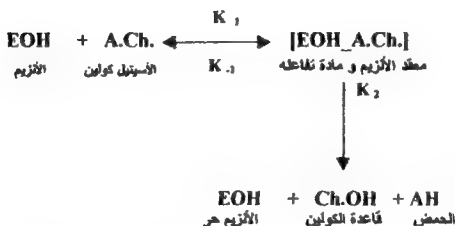
شكل رقم (١١-٥) : تحليل الأسيتيل كولين بفعل أنزيم الأسيتيل كولين استيراز كدالة لمستوى تركيز أس أيون الهيدروجين

كذلك يوضح المنحنى تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين على سلوك المجموعات الدالة (Function groups). خاض الأمنية المكونة لسطح مواقع الأنزيم فذرة الهيدروجين بالأنزيم تكون مسظمة لأن بعد وصولها للدرجة القصوى في منطقة أس تركيز أيون الهيدروجين  $\Lambda = 8$  فإن نشاطها ينخفض مرة أخرى مشيراً إلى مجموعة متأينة لها ثابت معدل تفكك ( $pK_2$ ) في حدود ٩,٣ و تتأين مجموعة الهيدروكسيل على بقايا الحمض :



كذلك تتوقف سرعة التفاعل الإنزيمى لحد كبير على درجة الحرارة ( وذلك عند ثبات العوامل الأخرى ) فترداد سرعة التفاعل الإنزيمى للضعف أو الثلاثة أضعاف بارتفاع درجة الحرارة عشر درجات مئوية وذلك فى نطاق مستوى الحرارة المثلى واللازمة لتنشيط جزيئاته فترديد من كمية الطاقة الحركية للجزيئات و بالتالى ترداد سرعة اصطدامها بمادة التفاعل .  
والمنحنى التالى ، شكل رقم ( ١١-٦ ) يبين أن تأثير درجة الحرارة يكون فى اتجاهين :

- الاتجاه الأول : حيث تودى زيادة درجة الحرارة إلى زيادة معدل تفاعل التحليل المائى للأسيتيل كولين بلامسة الأنزيم فتبلغ ذروته نتيجة زيادة السرعة الابتدائية ( V<sub>٠</sub> ) تدريجيا بارتفاع درجة الحرارة حتى درجة الحرارة المثلى ( C Opt. ) وبلوغ أقصى سرعة القصوى ( V<sub>max</sub> ) لتأثيرها على :
- زيادة موثمة الأنزيم لمادة تفاعله الأساسية أى على ثابت التفاعل



- سرعة تكوين المعقد الوسطى ( Enzyme substrate complex ) وسرعة تفككه وتحوله لنواتج تفاعل ( قاعدة الكولين و الخلات ) أى على معدل ثابت التفاعل ( K<sub>2</sub> ) أى على سرعة تأين مكونات وسط التفاعل .
- و خلال المدى الحرارى الأمثل للإنزيم لا يحدث أى تأثير على معدل ثبات الإنزيم من حيث تكوينه البنائى البروتينى التكوين .
- تأثيرها على جاذبية الإنزيم للمنشطات الموجودة بوسط التفاعل .

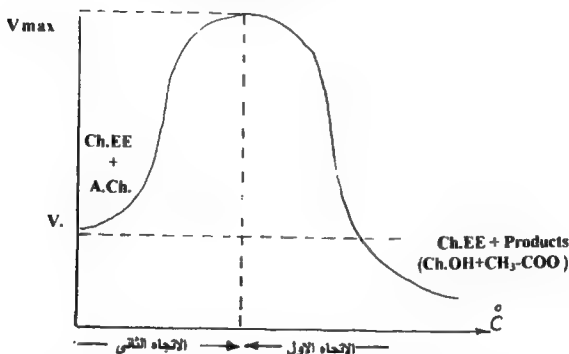
- الاتجاه الثاني : حيث يؤدي استمرار ارتفاع درجة الحرارة لنقص معدل التفاعل تدريجيا حيث ينصب تأثير ارتفاعها عن درجة الحرارة المثلى على التأثير الضار لها على ثبات الإنزيم مما يؤدي لزيادة فقده التدريجي للنشاط : الفاعلية الأنزيمية (Enzyme activity) .

ومعدل ثبات الإنزيم (Enzyme stability) حيث ينصب تأثير ارتفاعها عن الدرجة المثلى على التأثير الضار لها على ثبات الإنزيم مما يؤدي لزيادة فقده التدريجي للنشاط (الفاعلية) . وتغير معدل ثبات الإنزيم يكون لحدوث تغيير في الصفات الطبيعية لبروتين الإنزيم أى تشوه بروتين الإنزيم (Denaturation) لتفكك الروابط الهيدروجينية و التى تكسبه الشكل الفراغى المميز .

معدل إنزيم الأسيتيل كولين ومادة تفاعله الأساسية

Enzyme-Sub strate Complex

[ Ch.EE - A.Ch. ]



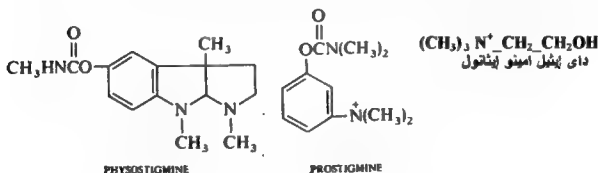
شكل رقم (١١-٦) : تأثير ارتفاع درجة الحرارة على تفاعل التحليل المائى للأسيتيل كولين

و عليه فعند تثبيط الإنزيم ( في وجود الإيزرين مثلا ) كحمض ثلاثي البروتون حيث معامل ثابت التفكك له  $(pK_a) = 8$  و الشحنة الموجبة فيه تكون عند أس تركيز أيون الهيدروجين أقل من 8 وهو ما يشير لوجود مركز أيوني بالإنزيم .

ولقد أختير إرتباط سلسله متشابهة من المركبات الأليفاتية و كذلك الأمينات كمركبات أساسيه لتقدير التوزيع النسبي لقوى كولمب (Coulombic forces) مقارنة بقوى فان درفالس (Vander walls) بالموقع الأنيوني .

كذلك أستخدمت سلسله مونو و داي و ترائي و تتراميثيل و التي تسمح مساحة كل مجموعة ميثيل بالإرتباط ثم تقدير قيمة ثابت الأتزان المؤدية لتثبيط تتنافس للإنزيم  $(K_1)$  .

ففي سلسله الميثيل أمونيوم تتخضع قيمة  $(K_1)$  بزيادة عدد مجاميع الميثيل وهو ما يشير لأن قوى إرتباط فان درفالس تساهم بدو هام في الإرتباط والأكثر من ذلك مجاميع الميثيل على الكولين. وبمقارنه قيمة  $(K_1)$  للصورة المعطية للبروتون بمركب داي ميثيل أمينو إيثانول على ذرة كربون الأيسو أستر و كحول الأيسو أميل فان الإسهام يعزى لقوى كولمب فالصورة المشحونه للداي ميثيل أمينو إيثانول أنشط 30 مرة قدر الصورة الغير مشحونه للايسو أميل وهو ما يفترض فيه وجود شحنة سالبة .

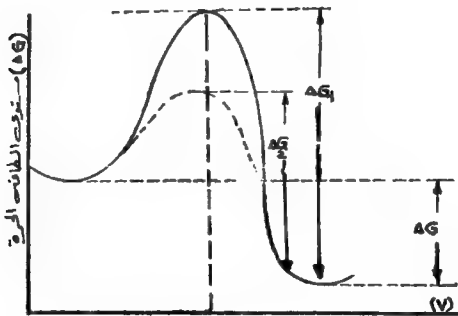


حيث أن تأثيرها هو محصلة تأثيرها على المراحل المختلفة للتفاعل الإنزيمي .

ويؤدي وجود الإنزيم في وسط تفاعل التحليل المائي للأستيل كولين شكل رقم (١١-٧) إلى خفض طاقة التنشيط اللازمة لتحليل الأستيل كولين وتكوين

المركب الوسطى المعقد و سرعة التفاعل هنا لا تكون طردية ولكن تصل أقصاها عند تحول جميع جزيئات الإنزيم و الأستيل كولين إلى معقد وسطي أى أن وجود الإنزيم هنا لا يغير من ثابت الأثران الكيميائى و المعتمد هنا على معدل التغير فى الطاقة الحرة ( $\Delta G$ ) للمادة الأساسية للتفاعل وحيث أن قيمة الطاقة الحرة ثابتة ولم تتغير سواء فى وجود الإنزيم أو فى عدم وجوده فالإنزيم هنا لم يغير من ثابت الأثران و إنما يخفض من كمية الطاقة اللازمة للتنشيط بمقدار ( $\Delta G_2 - \Delta G_1$ ) ، شكل رقم (٧-١١) .

وعند ثبات تركيز مستوى الإنزيم مع تغير تركيز الأستيل كولين وتمثيل ذلك بيانيا للحصول على منحنى تقدمى ذو مرحلتين ( هزلولى Hyperbolic ) شكل رقم (٨-١١) ، ففى بداية التفاعل تتحد جزيئات الإنزيم بالأستيل كولين لتكوين المعقد الوسطى حيث تتناسب سرعة التفاعل طرديا مع تركيزاتها المنخفضة ، و بزيادة تركيزها تزداد سرعة التفاعل تدريجيا ( المرحلة الأولى وهى تفاعل من الدرجة الأولى حيث تصبح جزيئات الإنزيم



شكل رقم (٧-١١) : أثر وجود وعدم وجود الإنزيم على الطاقة اللازمة لتحلل مادة الأستيل كولين



مشبعة بالاسيتيل كولين ويصل التفاعل لأقصى سرعة ( $V_{max}$ ) وهنا يكون معدل سرعة التفاعل هو إختفاء مادة الأسيتيل كولين :

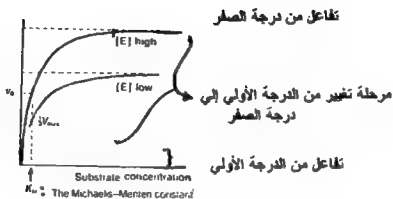
$$V = d(A.Ch.) / dt$$

وبعد وصول المنحنى لسرعته القصوى فإن أى زيادة فى تركيز الأسيتيل كولين يؤثر على التفاعل ويصل لمرحلته الثانية وهو تفاعل من درجة الصفو ( Zero Order Reaction ) و إنخفاض سرعته ترجع لتكوين مركب وسطى غير فعال أولا لإرتفاع الأسيتيل كولين وانخفاض الماء بوسط التفاعل . و يتم تحويل المنحنى لخط مستقيم بأخذ مقلوب قيم معادلة الخط المستقيم وذلك بتوقيع قيم  $1/(S)$  مقابل  $1/(V)$  ومنه نجد أن :

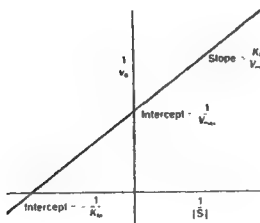
$$1/V = K_m/V_{max} + 1/V_{max}$$

أو باستخدام طريقة (Hanes) وذلك بضرب معادلة (S) x (S) فنحصل على المنحنى (ج) وذلك بتوقيع قيم (S) مقابل قيم (S/V) ومنه نجد أن :

$$V/S = K_m/V_{max} + S/V_{max}$$



منحني تقدمي (هزلولي) ذو مرحلتين



منحني نتج من توقع قيم  $(1/S)$  في مقابل قيم  $(1/V)$   
(Lineweaver-Burk plot)

شكل رقم (٨-١١) : منحني تحليل مادة الأسيتيل كولين بأنزيم الكولين استيراز



والمعقد المتكون الأخير يتحكم فيه ثابت التفاعل (Kas) وهو غير نشط عندما تكون (a) و (k<sub>1</sub>) تساوى صفر : أى أن التفاعل يتبع معادلة ميكائيلس إذا كانوا قيمة (K<sub>m</sub>) ثابتة عند قيم مختلفة من (V) (S) وكلما صغرت قيمة (K<sub>m</sub>) زادت الموائمة الإنزيمية لمادة تفاعله أو للمثبط .

أما من حيث تأثير مستوى تركيز أنزيم الأسيتيل كولين استيراز (Enzyme concentration) على حركات التفاعل الإنزيمى الذى يلامسه ، فتناسب سوعة التفاعل طرديا عندما يكون تركيز الإنزيم أقل بكثير من تركيز مادة الأسيتيل كولين ، فعندما يكون تركيزه عالى فإنه يبدأ فى تحليلها عن تركيزات مرتفعة من الإنزيم . ويلاحظ ثبات قيمة السرعة الابتدائية للتفاعل (V<sub>0</sub>) مع زيادة تركيز التفاعل عند مدى معين وذلك لتسبيع الإنزيم بمادة تفاعله وعليه فإى زيادة فى تركيز مادة التفاعل لا يقابلها زيادة فى السرعة (V<sub>0</sub>) . فتركيز الإنزيم الحر عند مادة تفاعله  $[S] = 10^{-5} \times 10^{-3}$  ضئيل جدا ويمكن إهماله لأن جميع جزيئات الإنزيم تكون فى الصورة (ES) وتكون الكمية الكلية لنواتج التفاعل خلال الخمس دقائق الأولى عندما تكون تركيز التفاعل  $[S] = 2 \times 10^{-3}$  حيث تكون هذه القيمة منحصرة بين  $10^{-5} \times 10^{-3}$  و  $10^{-5} \times 10^{-3}$  وعليه يكون :

$$V_0 = V_{max} = 0.25$$

وعليه يسير التفاعل خلال الخمس دقائق بدون تغير ملحوظ فى تركيز مادة التفاعل وعليه تكون النواتج  $0.25 \times 0.25 = 1.25$  ميكرومول /ملل و إذا ما زاد تركيز الإنزيم بمقدار ٤ مرات : عندها قيمة :

$$k_m \text{ ثابتة لا تتغير لأنها لا تعتمد على تركيز مادة التفاعل } [S]$$

$$V_{max} : 0.25 \times 4 = 1.0 \text{ ميكرومول /ملل لأن تركيز الإنزيم زاد}$$

بالتفاعل ٤ مرات :

$$(V_0) : 0.25 \times 10^{-5} / 10^{-5} + 10^{-5} = 0.25 \times 10^{-5} / 10^{-5} + 10^{-5} = 0.25 \times 10^{-5} / 10^{-5} + 10^{-5}$$

ومنها يمكن التعرف على قيمة V<sub>max</sub> و k<sub>m</sub> من الرسم الموقع (Line)

(Wever Burk) فعلى سبيل المثال عند تفاعل أنزيم الأسيتيل كولين استيراز مع

الأسيتيل كولين وفي وجود مثبط قوى فوسفورى عضوى  $2.2 \times 10^{-4}$  حيث تركيز الإنزيم ثابت وفي وجود أو عدم وجود المثبط .

كما سبق يكون التفاعل تنافسى: إذا زادت قيمة  $K_m$  مع ثبات قيمة  $V_{max}$  و يكون التفاعل غير تنافسى: إذا انخفضت قيمة  $V_{max}$  مع ثبات قيمة  $K_m$  وعليه تكون قيمة

$$K_i = \{ [I] / [K_i] + 1 \} [1/V_{max}]$$

أى أن :

$$[I] / [K_i] + 1 = 1/K_m$$

ويمكن حساب تركيز  $Es_1$   $Es_2$  لمادة الإنزيم و مادة تفاعله بمعادلة شيرمرن

جدول رقم (١١-١) : تأثير تغير تركيز مادة التفاعل على حركية الإنزيم

السرعة الابتدائية ( $V_0$ ) : ميكرومول/د	السرعة الابتدائية ( $V_0$ ) : ميكرومول/د	تركيز مادة التفاعل (S) مول /لتر
١٨	٢٨	$1.0 \times 10^{-4}$
٢٤	٣٦	$1.0 \times 1.5 \times 10^{-4}$
٣٠	٤٣	$1.0 \times 2.0 \times 10^{-4}$
٥١	٦٣	$1.0 \times 5.0 \times 10^{-4}$
٦٣	٧٤	$1.0 \times 7.5 \times 10^{-4}$

فإذا كانت  $S_1 = 10^{-4}$  ميكرومول  
 $S_2 = 10^{-4}$  ميكرومول  
 $K_m = 10^{-4}$  ميكرومول  
 $E_1 = 10^{-8}$  ميكرومول

فتكون

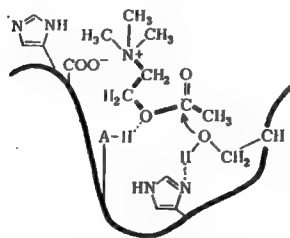
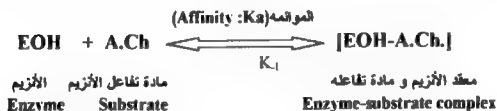
$$E_s = [E] [S] / [S] + K_m$$

$\gamma = 1.0 \times 10^{-4}$        $\lambda = 1.0 \times 10^{-4}$   
 $\xi = 1.0 \times 10^{-4}$        $\gamma = 1.0 \times 10^{-4}$   
 $\lambda = 1.0 \times 10^{-4}$        $\xi = 1.0 \times 10^{-4}$   
 $z = 1.0 \times 10^{-4}$        $t = 1.0 \times 10^{-4}$

التحليل المائي للأستيل كولين أنزيميا :  
تمر عملية التحليل المائي لمادة تفاعل الإنزيم الأساسية (الأستيل كولين )  
لأنزيم الاستيريز بالخطوات التالية :

١- خطوة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية (Enzyme substrate complex)  
: complex)

تتوقف درجة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية على درجة  
الموائمة أو الميل بين التركيب الفراغي لجزيئات الإنزيم ومادة تفاعله والتي  
توصف بقيمة ثابت التفكك (Dissociation constant) ، شكل رقم (٩-١١) حيث:



Enzyme substrate complex  
("Michaelis complex")

شكل رقم (٩-١١) : خطوة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية

ويتكون المعقد بأتصال ذرة كربون مجموعة الأسيتات بالمجموعة القاعدية مع الموقع الإستراتى بالإنزيم (Esteratic site) برابطة تعاونية ممولة من جانب واحد (Co-ordinate covalent bond).

وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التفاعل ( $K_1$ ) وقد يتحلل المركب المعقد مرة أخرى فى الإتجاه العكسى ليتكون الإنزيم حر مرة أخرى ومادة تفاعله الأساسية: تفاعل عكسى (Reversible reaction) ويمثلها معدل ثابت التفاعل ( $K_{-1}$ )

ويلاحظ أن تركيز المعقد المتكون ثابت طالما أن قيمة الثابت ( $K_1$ ) أكبر من قيمة الثابت ( $K_{-1}$ ) أى طالما أن هناك تركيزات من معقد الإنزيم ومادة تفاعله فى حالة مستقرة ثابتة (Steady state) ولأن سرعة تكوينه = سرعة تحلله أى أن :

$$K_1[E][S] = K_2[E][P] = K_{-1}[E][S] = K_2[ES]$$

$$E[K_1[S]] + K_2[P] = ES[K_1 + K_2]$$

$$E/ES = [K_{-1} + K_2] / K_1[S] = K_2[P]$$

$$= K_{-1} + K_2 / K_1[S] + K_{-1} + K_2 / K_2[P]$$

وعند بداية التفاعل فإن كميات من النواتج (P) تكون قليلة جداً وعليه يكون معدل التحلل فى الإتجاه العكسى ( $K_{-1}$ ) قليل جداً ويهمل فتصبح :

$$E/ES = K_{-1} + K_2 / K_1[S]$$

$$= K_m/[S] = E-Es/E = E/Es = E/Es - 1 = K_m/[S] - 1$$

$$Es = [ET][S] / K_m + [S]$$

$$ET/Es = V_{max}/V : \text{وذلك لأن}$$

$$V_{max}/V = 1 - K_m/S$$

$$V = V_{max} \cdot S / K_m + S$$



وتبعاً لإفترض ميخائيل ومنتن لحالة الإتزان الموجودة بين تركيز الإنزيم (E) ومادة تفاعله (S) والمركب الوسطى (ES) فهنا تكون :  
 قيمة ثابت التفكك  $K_m = K_2$   
 وكلما زادت قيمة (km) انخفض ميل الإنزيم لمادة تفاعله :

$$d(ES) = K_m + [EC] [S] / C$$

$$C = [E] [S] / d + S$$

وبفرض أن معدل سرعة التفاعل تتحدد بمعدل تحويل المركب الوسطى (ES) و تتناسب طردياً مع تركيزه :

$$V = C.K_2 = K_2 [E] [S] / d + S = K_2 [E] [S] / K_m + [S]$$

$$V = V_{max} [S] / K_m + [S]$$

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين مرتفع جداً أو حدث تثبيط للإنزيم فإن قيمة [S] تكون أكبر من أو تساوى  $K_m$  فتختصر المعادلة الى:

$$V = V_{max} = K_2 [S]$$

وهو تفاعل من درجة الصفر ويطلق على سرعته السرعة القصوى

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين  $K_m$  تختصر المعادلة إلى :

$$V = V_{max} / 2$$

وهو التعريف الرياضى لثابت ميخائيل ومنتن لتركيز مادة التفاعل والتي تعطى  $V_{max}/2$

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين أقل من أو يساوى  $K_m$  تصبح المعادلة كما هي ويكون تفاعل من الدرجة الأولى :

$$V = V_{\max} [S] / K_m + [S]$$

$$V = V_{\max} / K_m \cdot [S] = K_2$$

ولقد قدم (Halden & Bugg) تحليل رياضي آخر مختصر وهو :  
عندما تكون قيمة  $k_m$  كبيرة يكون معدل التحليل كبير وبالتالي لا يمكننا  
افتراض وجود أتران بين تركيز الإنزيم والأسيتيل كولين والمعدد الوسطي  
المتكون :

$$\text{إذن الزيادة بتركيز المركب الوسطي } [ES] = \text{معدل تكوين المركب الوسطي } [ES] - \text{معدل التفكك } [S+E] - \text{معدل التحليل } [S,P]$$

$$dES/dt = K_1[ES][S] + K_{-1}[C] - K_2[C]$$

وبعد بدء التفاعل بفترة تكون سرعة تكوين المركب الوسطي  $[ES] =$   
سرعة تحلله أي أن معدل التغيير في تركيزة = صفر أي أن معدل التغيير في  
تركيزه  $d[ES]/dt =$  صفر

$$C = K_1 [E] [C] / K_1 [S] + [K_1 + K_2]$$

و بما أن  $V = CK_2$

$$V = K_1 K_2 [E] [S] / [S] + [K_1 + K_2 / K_1] = K_2 [E] / S = K_m$$

وعندما يكون معدل التفكك  $K_{-1}$  أكبر من معدل التحول يكون :

$$K_2 / k_{-1} = k_m \text{ ثابت التفكك للمركب الوسطي}$$

وتكون السرعة الابتدائية ( $V_0$ ) تساوي :

$$V_0 = E[K_1 K_2][S] - K_1 K_2 [P] / K_1 [S] + K_2 [P] + K_1 K_2$$

$$= E[K_1 K_2][S] / K_1 [S] + K_1 K_2$$

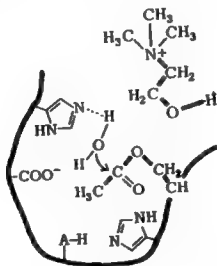
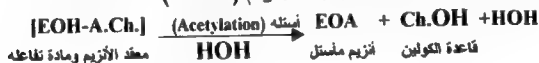
$$= K_2 [S] [E] / K_m + [S]$$

$$1/K_m = K_1 / [K_1 + K_2] \quad \text{وذلك لأن :}$$

٢-خطوة تحليل معقد الإنزيم وماده تفاعله وتكوين الإنزيم المأسئل وإنفراد  
قاعده الكولين :

(Hydrolysis of enz.- substrate complex and formation of Acetylated Enz.)

حيث تلى خطوة تكون معقد الإنزيم وماده تفاعله خطوة أسئلة الإنزيم (Acetylation) لتكوين رابطة هيدروجينية بين الموقع الأثيوني بالأسيتيل كولين و ذرة هيدروجين جزئى الماء المتحلل بوسط التفاعل أما أيون الهيدروكسيل المتبقى من جزئى الماء المتحلل فيرتبط بهيدروجين مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتى وهنا يعاد تكوين جزئى الماء المتحلل ثانيل بينما تظل مجموعة الأسيتات مرتبطة بباقي مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بسطح الإنزيم فيصبح الإنزيم مأسئل (Acetylated enzyme) وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التحلل ( $K_2$ ) شكل رقم (١٠-١١) :

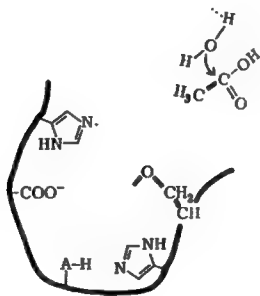


Hydrolysis of acetylated  
AChE

شكل رقم (١٠-١١) :خطوة تحليل معقد الإنزيم وماده تفاعله وإنفراد قاعدة  
الكولين وتكوين جزئى الإنزيم المأسئل (Acetylated  
enzyme)

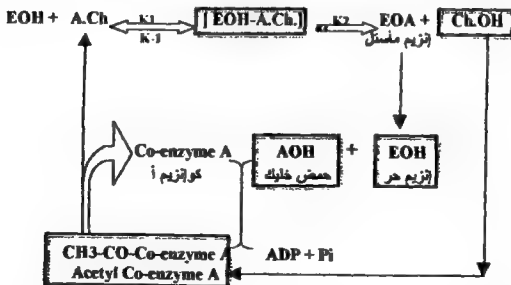
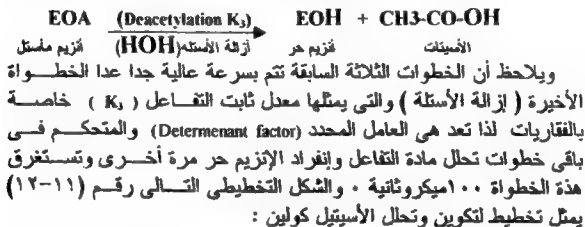
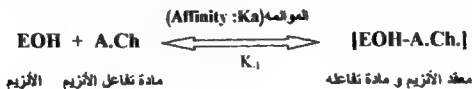
### ٣- انفصال الأسيتات وإنفراد الإنزيم حر (Deacetylation and Enzyme Recovery)

وهنا تحدث عملية تحليل مائي لجزيئى ماء آخر فترتبط مجموعة هيدروكسيل جزيئى الماء المتحلل بمجموعة الأسيتات ( بعد كسر الرابطة بينها وبين باقى هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم ) وتتفرد مجموعة الأسيتات بينما تسترد مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم ذرة هيدروجين الماء شكل رقم (١١-١١) وهنا يستعيد الإنزيم نشاطه مرة أخرى (Recovery) بعد إزالة أيون الخلات وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التفاعل (K3):



شكل رقم (١١-١١): خطوات إزالة الأسطة وإنفصال الأسيتات وإنفراد الإنزيم حر مرة أخرى

ويمكن إجمال المعادلات الثلاثة السابقة في معادلة واحدة لمزيد من التوضيح :



شكل رقم (١١-١٢): رسم تخطيطي يوضح كيفية تخليق وتحلل الأسيتيل كولين

والجدول التالي رقم (١١-٢) يوضح الأعراض المختلفة الناشئة بالجهاز العصبي المركزي و الجهاز العضلي (مناطق الإتصال العصبي العضلي وعقد الجهاز الباراسمبثاوى ) و الأجهزة القلبية الوعائية(Muscarinic acion)

جدول رقم(١١-٢) : الأعراض الناشئة عن الجهاز العصبي المركزي :

أعراض ناشئة عن الأجهزة القلبية الوعائية	أعراض ناشئة عن الجهاز العضلي (مناطق الاتصال العصبي العضلي وعقد الجهاز الباراسمبثاوى )	أعراض ناشئة عن الجهاز العصبي المركزي
نشاط بالجهاز الهضمي و فقرته GastroIntestinal Hyperactivity أنقباض العضلات العاصرة بالقناة الهضمية أنقباض عضلات المثانة رؤية غير واضحة Miosis تنبيه العين Pupillae muscle Stimulation اتساع حدقة العين Pupils size تدميع Lacrimation هبوط في ضربات القلب قد تؤدي لتوقفه Bracy cardia after tacky cardia- Heart blook تخفيض في الضغط Blood pressure drop انقباض القصبه الهوائية و زيادة إفرازها B.construction & Hyper secretion  الحقن بالأتروبين لملاشاة للتأثير المسكرينى القوى للأسيتيل كولين	شلل بالعضلات Musulaar paralysis شلل بعضلات التنفس Respiratory muscle paralysis فشل عملية التنفس Respiratory muscle faillier الموت نتيجة فشل عملية التنفس death   أيونات الماغنسيوم Penta mefthonium	تنبيه للجهاز العصبي المركزي بشكل متصل فى صورة: ١- إثارة Excitation ٢- رجفات Tremors ٣- تقلصات Convulsions ٤- هبوط ضربات القلب Bracky cardia ٥- فقد الإحساس No- sense .التأثير على غدد Exocrine : ٦- تغير لون العين Eye color change ٧- زيادة إفراز العرق Sweeting ٨- زيادة إفراز اللعاب Salivation ٩- زيادة إفراز البول Oligourea ١٠- إسهال مع الجرعات العاليه شلل ارتخاى Flacid & tentatve paralysis مرحلة التمدد Prolongation شلل كلى Complete paralysis الموت Death  الملاج : الحقن بالأتروبين

## السموم الفوسفورية العضوية وآلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها (Organophosphorus poisons, mode of action and Nervous sys. Response)

كان الباحث Fassaigene ١٨٢٠ أول من أجرى تفاعل بين الكحوليات وحمض الفوسفوريك ثم تلاه الباحث Clermont ١٨٥٤ بتخليق مركب تترإيثيل بيرو فوسفات (Tetra Ethyl Pyro Phosphate :TEPP) ولم يتم التعرف على سميته إلا بعد عام ١٩٣٤ وفي عام ١٨٧٩ قام ميخائيلس بتحضيرها من فوسفيت الصوديوم ثنائيه الألكيل مع أيوديد الإيثيل وسمى التفاعل بأسم: Michaelis-Beaker :



وفي نفس الوقت حضرها العالم الروسي Arbusov بتفاعل فوسفيت الصوديوم ثلاثي الألكيل مع هاليد الألكيل ثم قام بعدها ميخائيل بتخليق المركبات الفوسفورية النتروجينية من ثالث كلوريد الفوسفور أو خامس كلوريد الفوسفور أو الفوسفوريل كلوريد أو الثيو فوسفوريل كلوريد مع الأمونيا والأمينات :



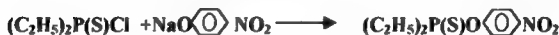
وخلال الحرب العالمية الثانية قام Saunders ١٩٤١ بالعديد من الأبحاث على سمية المركب الفوسفوري المفلور (C2H5O) (C2H5NH) P(O)F بعد أن أدخل عليه الأميدات والتي أدت بدورها لفعل مطفر (Mutagenic)-تلاها العالم Schrader وطوال حياته قام بتخليق السموم الفوسفورية بهدف الحصول على سموم أكاروسية (Acaricides) فحضر ميثان سلفونيل فلوريد ثم أستبدل الكبريت ( حمض الكبريتيك ) بالفوسفور ( حمض الفوسفوريك ) :



ثم في عام ١٩٤١ خلق مركب أوكتا ميثيل بيرو فوسفات (Octa Methyl Pyro Posphate . OMPA) والذى سمي باسمه تكريما له شرادان (Scharadan: OMPA)



ثم قام في عام ١٩٤٤ بتخليق مركب الثيوفوس ( إيثيل باراثيون )



وخلال هذه الفترة أكتشف G ross الأثر التثبيطي (Inhibition effect) لهذه المركبات على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز ثم توالى تخليق الكثير من مركبات هذه المجموعة .

ومن التقديم السابق يتبين لنا أن أساس تركيب نسوة هذه المجموعة المتنوعة من السموم هو عنصر الفوسفور خماسى التكافؤ ( Penta valent ) وهو ما يتيح الفرصة للإتحاد مع خمسة تكافؤات مختلفة وهو ما يتيح بدوره تكوين عدد كبير متنوع من السموم الفوسفورية المتفاوتة فى درجة واختيارية سميته بالنسبة لأنواع الكائنات المختلفة وتأثيرها من حيث أحتوائها على مركز شديد النشاط النيوكلويفيللى المحب للنواه وهو ما أدى لتكوين مشتقات ذات روابط رباعية اشتراكية .

ومن هنا لا يجب وأن نغفل دور الفوسفور فى مركباته الحيوية بالجسم حيث يلعب دورا حيويا كبيرا فالفوسفور فى صورة حمض فوسفوريك يعد أهم العناصر الحيوية بأجسام الكائنات الحية ومن هنا أمكن تتداخل هذه



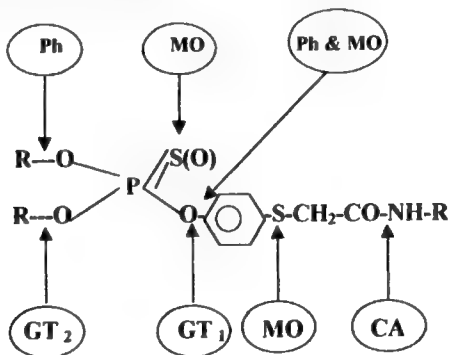
المركبات وممثلاتها في سير العمليات الحيوية بالجسم كالبناء الضوئي وتخليق السكريات والبروتينات والأحماض النووية وعمليات التمثيل المختلفة كما أن أملاحه الغير عضوية ( فوسفات الكالسيوم ) والتي تدخل في تكوين عظام الفقاريات أما أسبرت حمض الفوسفوريك والمحتوية على مجاميع هيدروكسيلية كالفوسفوتيدات (Phosphatides) والتي تدخل في تركيب الدهون بصورة أحماض نووية كما يشترك في عمليات نقل الطاقة أثناء الفسفرة مما يؤدي لإعاقه (Blocking) بعض هذه المسارات التمثيلية بالجسم و ذلك عند تتداخلها معها .

والعامل المحدد لنشاط :للقاعليه البيولوجية (Biological activities) لهذه المجموعة هو قوة الإرتباط العالية بين الفوسفور و الرابطة الزوجيه ( بالأكسجين أو الكبريت ) والمتوقفه على طبيعة المجموعات المرتبطة بالجزئى من حيث الكهروسالبية والتي تتناسب مع قوة الإرتباط طرديا .

ويحد من الخطورة العاليه لتلوث مكونات النظام البيئى ( Environmental components) بجزئيات هذه المجموعة من السموم هو سرعة انهيارها (Deterioration) وتحللها خاصة من خلال عمليات التحلل المائى (Hydrolysis) والمتوقف على نوعية التركيب البنائى لنواة الجزيئى وتركيز أس أيون الهيدروجين بالوسط المحيط وهو المؤثر بدورة على خفض أثرها المتبقى (Residual effect) وهو ما أدى لزيادة نطاق إنتشار أستخدامها (Wide spectrum) وإحلالها محل مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورة (Chlorinated hydrocarbons) ومجموعة مركبات السيكلوداينات ذات الأثر المتبقى الطويل لكونها سموم عالية الثبات (High stability) كذلك فدرجة ذوبانها المعقوله فى الماء عامل هام فى إصطياد المسطحات المائيه لها كما تودى درجة ذوبانها داخل الأنسجة المختلفة سواء الحيوانية أو النباتية كما أن لبعضها سلوك جهازى (Systemic effect) فى نفس الوقت فإن تأثيرها السام مرتبط بقوة مناهضتها ( تثبيطها ) لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز (Anticholinesterase) كما وجد أن لبعض أفرادها تأثير سام عصيى متأخر (Delayed neurotoxicity)

وغالبا ما تكون جزيئات السموم الفوسفورية العضوية عالية السمية للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار (Warm blooded animal) فبعد دخولها الجسم تؤثر على الشبك الكولونية (Cholinergic synapsis) بالجهاز العصبي و أماكن الاتصال العصبي بالعضلات الطرفية. ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد ألا يغفل دور النشاط العالي للإنزيمات الموجودة بأجسام الكائنات الحية ، شكل رقم (١١-١٣) :

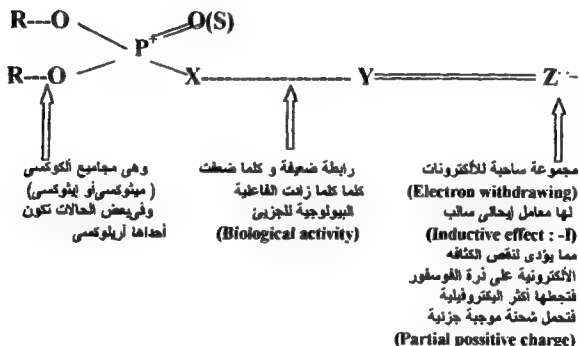
- الفوسفاتيز بنوعيه الحامضي والقلوي (Phosphatase type A esterase : Ph)
- الكاربوكسي استيريز (Carboxyesterase : CE)
- الأميديز (Carboxy amidases : CA)
- جلوتاثيون-كب-ألكيل ترانسفيريز (Glutathion-S-alkyl transferase :GT<sub>2</sub>)
- جلوتاثيون-كب-أريل ترانسفيريز (Glutathion-S-aryl transferase :GT<sub>1</sub>)
- ميكروسومال مونو أوكسيجيناز (Micro somal Monooxygenase : MO)



شكل رقم ( ١١-١٣ ) : أماكن هجوم الإنزيمات على روابط الجزيئي السام

و تقوم هذه الأنزيمات بهدم سريع لجزيئات أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم و الملوثات البيئية (Environmental pollutants) و تحويلها لمركبات غالبا ما تكون أقل سمية من المركب الأصلي أو لممثلات غير سامة من خلال عملية إنهيار السمية (Detoxication) لحدوث تمثيل حيوى لها (Biotransformation : Metabolism) أو لممثلات غير سامة ذائبة فى الماء ليتسنى إزالتها من الجسم (Elimination) بإخراجها عن طريق البول أو البراز وهذا هو السبب فى كون صفه التراكم الحيوى (Bioaccumulation) لها فى الجسم وكذلك التثبيط (Inhibition) تلاحظ فى حاله التسمم المزمن فقط (Chronic poisoning).

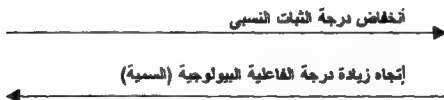
ومن ناحيه التركيب البنائى العام لجزيئات السموم الفوسفورية العضويه والتي يمكن تمثيلها بالشكل التالى رقم (١١-١٤) فيجب و أن تتوافر الروابط و المجاميع التالية فى الجزيئى :



شكل رقم (١١-١٤) :شكل توضيحي للتركيب البنائى للصيغة العامة لجزيئات أفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية

وفيما يلي مناقشة مقتضبة عن أفراد ثلاث عائلات من مجموعة السموم الفوسفورية العضوية والتي تقيد في تقديم موضوعنا حتى يتسنى ايضاح العلاقة بين التركيب الكيميائي والبنائي لأفراد كل عائلة بهذه المجموعة وسميتها (فاعليتها البيولوجية) وآلية فعلها (Mode of action) على المستقبل الحيوى أو المستقبل البيوكيميائى لها خاصة بعد إنتشار نطاق استخدامها كثيرا فى الآونة الأخيرة وذلك نتيجة :

- ١- سميتها العالية الأولية (High initial toxicity) والمتعلقة بدورها على التركيب الكيميائى البنائى والفراغى للحمض المشتقة منه كل عائله من عائلات هذه المجموعة من السموم الفوسفورية العضوية ( عائلة حمض الفوسفوريك وعائلة حمض الفوسفوثيونيك وعائلة حمض الفوسفونيك )
- ٢- إنخفاض درجة ثباتها النسبى (Relative stability) خاصة وكما سبق وأن أشرنا بالأنسجة ( الأنظمة ) الحيوية [مؤلف السموم و السمية الخلوية، للمؤلف ] يلاحظ أن اتجاه زياده درجة الثبات النسبى هو نفس اتجاه أنخفاض سميتها (الفاعلية البيولوجية) كما يلى :



- فلا تتحلل مائيا بسهولة بالوسط الحامضى لذا تكون فعاله فى مكافحة الآفات الأرضيه حيث محتوى الرطوبه العالى .
- ٣- يؤدى إبدال ذرات الكبريت بالجزئى وتغيير أماكنها دون المساس بهيكالية الجزئى إلى اختلاف درجة السمية :



انخفاض زيادة درجة الثبات النسبي (بالنسبة لموضع ذرة الكبريت بالجزئتي)

تجاه زيادة درجة المفاعلية البيولوجية (السمية)

٤- وبناء على سلوك أفراد هذه المجموعة من حيث درجة ثباتها وتمثيلها حيويًا وسميتها قسمها العالم (Ripper) إلى :

٤-١- مجموعة المركبات الثابتة (Stable group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل (Penetration) لداخل الأنسجة النباتية فتمتص .
- لا تنتقل (Not translocated) بداخلها لأعلى مع العصارة النباتية المساعدة بالأوعية الخشبية أو لأسفل مع نواتج التمثيل في اللحاء .
- ثابتة كيميائياً (Chemically stable) فلا تمثل داخلها .
- مثبقاتها شديدة السمية للإنسان والحيوان و نوات الدم الحار (Warm blooded)

٤-٢- مجموعة مركبات الإندوليتيك (Endolytic group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل داخل الأنسجة كالشرادان والفوسدرين والباركسوان .
- تنتقل (Translocated) بداخلها لأعلى أو لأسفل .
- تمثيل (Metabolism) بأنسجة النبات والحيوان والحشرات الى ممثلات (Metabolites) أقل ممانضة وتنشيطا لإتزيم الكولين استيريز عن المركب الأصلي

٤-٣- مجموعة مركبات (Endometotoxic group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل بداخل الأنسجة النباتية فتمتص .
- تنتقل (Trans located) داخل النبات لأعلى ولأسفل .
- تمثل (Metabolized) بأنسجة النبات والحيوان والحشرات الى متمثلات (Metabolites) أكثر مراهضة وتثبيطا للإنزيم عن المركب الأصلي كالسيستوكس والداي سيستون ولكن سرعان ما تنهار وتحلل بيولوجيا (Degradation) .

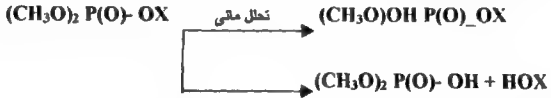
## ١: عائلة مشتقات حمض الفوسفوريك (Phosphoric acid family derivatives):

وهي أسترآت فوسفاتية لحمض الفوسفوريك سواء أكانت اليفاتية أو أروماتية وتتبع هذه العائلة التركيبات الكيميائية التالية :

### داى الكوكسى فوسفات (Dialkoxo phoshote):

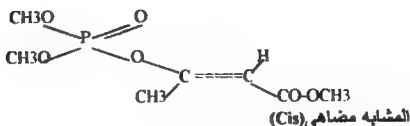
حيث تكون مجموعة الألكوكسى ميثوكسى أو إيثوكسى فى الغالب . وتمتاز بإنخفاض سميتها للتدبيات و الإنسان والحيوانات ذات الدم الحار ويلاحظ أن سمية المركبات المحتوية على مجموعة ميثوكسى أقل سمية ومناهضة لإنزيم الكولين استيريز عن مثيلها المحتوية على مجموعة إيثوكسى .

وهي مركبات سريعة التحلل المائى خاصة بالأوساط البيولوجية لقابليتها للأكسدة السريعة (High alkylating) وتتكون نواتج مونو ألكيل فوسفات (Mono alkyl phosphate)



ويقتصر الإستخدام على الأسترآت الفوسفاتية المحتوية منها على هالوجين أو أسترآت فوسفاتية اينولية (Enolic phoshate) ذات السمية المنخفضة أو المتوسطة للتدبيات مما أدى لانتشار نطاق إستخدامها (Wide spectrum) فى الأغراض الطبية والبيطرية : الصحة العامة (Public health) . تتميز أفراد هذه المجموعة بفترة بقاء قصيرة لمتبقياتها (Short residual) أى لها أثر متبقى قصير لإحتوائها على مجموعة الفينيل (Vinyl group) بصورة رابطة زوجية فى سلسلة المجموعة التاركة (Leaving group) . وتحتوى بعض أفراد هذا القسم من هذه العائلة على رابطة زوجية (Double bond) وهو ما يتيح وجود التشابه الهندسى وبالتالي وجود تركيبات

بنائية مختلفة وهى المشابه مضاهى (C is) والمشابه مخالف (Trans) حيث تختلف صفاتها ونشاطها الإبادى لتأثير وجود المجموعات المختلفة على جانبي الرابطة والمرتبطة بذرتي الكربون لهذه الرابطة مما له تأثير على الصفات الطبيعية والفراغية وشكل الجزيئي وعلاقة ذلك بدرجة الميل أو الموائمة (Affinity) للمشابه والمستقبل البيوكيميائي المستهدف وأثر ذلك على معدل فسفرة المستقبل ( $K_p$  Phosphorylation constant) وبالتالي معدل التنشيط الناتج عن مستوى الفسفرة ( $k_i$  Inhibitor) وعليه يظهر المتشابهين تفاوتاً كبيراً في درجة سميتها لأختلاف في الصفات (معدل الذوبان وبالتالي معدل النفاذ والإنتقال والوصول لمكان التأثير ومعامل التوزيع التجزيئي لجزيئات المشابه حيث المجاميع الفعالة بأحدى المتشابهين متواجدة بالفراغ بشكل ما فتظهر درجات أكبر من إنحيازها وقابليتها لأن تكون مكملة لصفات تركيبة معينة موجودة بسطح المستقبل الحيوى أو المستقبل البيوكيميائي فعندما تتطلب نقطة الهجوم على المستقبل الحيوى ثلاث نقاط لإنجاح التفاعل الهجومي (Reaction attack) وهى (Z,Y,X) فإنه من المتوقع أن يكون لأحدى المتشابهين فقط وهو المحتوى على المجاميع الفعالة بأماكنها الصحيحة فتمكنه من إظهار فاعليته البيولوجية وهو ما لوحظ بمركب الفوسدرين (Phosdin) حيث وجد أن المشابه مضاهى (Cis) تبلغ فاعليته البيولوجية (سميته) من ١٠-٢٠ ضعف المشابه مخالف (Trans) على الذباب و ٢٠-٥٠ ضعف على الثدييات (الفئران) حيث تبلغ قوة تنشيطه ١٠٠ ضعف قدر المشابه مخالف لموائمة إنطباقه وتنشيطه الجيد على سطح الإنزيم وهو ما يعزى إليه ارتفاع قيمة ثابت الميل ( $k_m$ ) وبالتالي زيادة معدل الفسفرة ( $k_p$ ) ومعدل التنشيط ( $k_i$ )







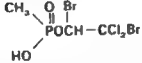
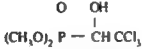
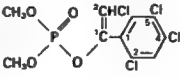
The diagram illustrates the metabolic pathways of methyl phosphonates. It shows the conversion of methyl phosphonates to methyl phosphonates and then to methyl phosphonates. The cis isomer is labeled as more toxic, while the trans isomer is labeled as less toxic. The diagram also shows the conversion of methyl phosphonates to methyl phosphonates and then to methyl phosphonates.

۲۲۵

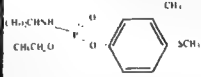
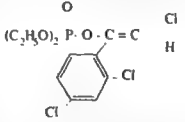
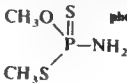
ولكن وجد عمليا أن المشابه مضاهي سميته عالية حيث المسافة بين ذرة الفوسفور و التي تحمل الشحنة الموجبة الجزئية والموقع السالب بالجزئى هي ٤,٨ أنجستروم وهى نفس المسافة تقريبا بين الموقع الإستراتى بسطح الإنزيم وهو ما يتيح له الإلتطابق الجيد و التثبيت على السطح الإنزيمى ( موائمة عالية ) فى حين بلغت المسافة نفسها فى المشابه مخالف ٣,٨ أنجستروم وهو ما يعوق الإلتطابق والتثبيت الجيد وبالتالي التفاعل الكامل مع الإنزيم (التثبيط= السمية) جدول رقم (١١-٣) .



تابع :

الآثر المتبقى والتراكمي	مستوى السمية	المركب
آثره المتبقى متوسط	سمية عالية للتنبؤات ونوت الدم الحار فتبلغ الجرعة القليلة للنصف بالملم للفئران ٢٥٠ مللج/كج له تأثير لأمس ومعدى قوى ومثبط عكسي للتأزيم له تأثير غير جهازى سميته على الطيور والأسماك حد الأمان على الخضرا ٠.٢ و الفاكهة ٠.٥ والخضر الورقية ٢.٠٠ وبنفسه ٢.٠٠ لا ينوب فى السماء وينوب فى المنبقيات الهيدروكربونية والأروماتية المذكورة	تقليد : ديبروم Nalid : Dibrom O,O-dimethyl-1,2-dibromo-2,2-dichloro ethyl phosphate  
آثره المتبقى متوسط (١٤ يوم) آثره التراكمي ضعيف و يظهر فى البول و البن و الحوم تتخلص منه الحيوانات بالبول بمعدل ١.٤ مللج/سم.٣ ول(١٦/١٢) ساعة	سمية متوسطة للتنبؤات ونوت الدم الحار فتبلغ الجرعة القليلة للنصف بالملم للفئران ٦٣٠ مللج/كج له تأثير لأمس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للتأزيم له تأثير جهازى سميته الأولية عالية (Initial toxicity) فيؤثر على أنزيمات الأكسدة ذات الوظيفة المختلطة (MFO) سميته على الطيور والأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠١ حد الأمان على الخضرا ٠.٠١ والحوم البيضاء ٠.٠١ و بالحويوب ٠.٠١ و بالبنور الفتيخ ٠.٠١ ينوب بالماء (١٤٥ جزء فى المليون) والبنزين و الكحولات والكلوروفورم والمنبقيات المذكورة ينحل فى الوسط الحامضى (٦) ويهبط فى القلونا	تراى كلوروفون : كلوروفوس : ديتركس Trichlorofon : Chlorophos: Dipterex O,O-dimethyl hydroxy-2-trichloro ethyl phosphate  
آثره المتبقى قصير آثره التراكمي ضعيف	سمية منخفضة للتنبؤات ونوت الدم الحار فتبلغ الجرعة القليلة للنصف بالملم للفئران ١٦٠٠-٢١٠٠ مللج/كج له تأثير لأمس ومعدى قوى ومثبط عكسي للتأزيم له تأثير غير جهازى سميته على الطيور والأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٢ ينوب فى الماء بمعدل ١١ جزء فى المليون والبنزين (١٥%) والكلوروفورم (٥٠%) يتحلل مائيا عند pH ٨ ويهبطى بالوسط الحامضى	تتراكلورفينوس : جاردونا Tetrachlorvinphos : Gardona O,O-dimethyl-O-(2,4,5-trichlorophenyl)vinylethyl phosphate  

# تابع

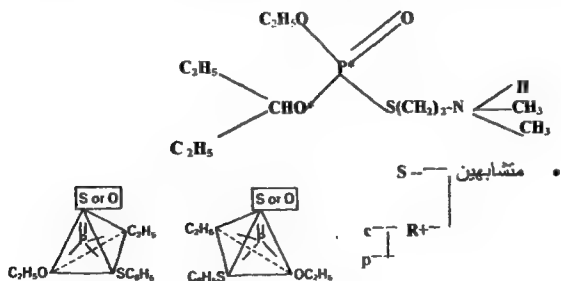
الآثار المتبقية والتراكبي	مستوى السمية	المركب
آثاره المتبقية قصير آثاره التراكمي ضعيف	سمية منخفضة للتنبؤات ونوات قدم الحمار قتلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢٦٠ ملج/كج له تأثير لاسن ومعدى قوى ومثبط عكسي للتأثير له تأثير غير جهازي سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ حد الأمان على ينوب بالماء بمعدل ٢٠ جزء في المليون	كوراكرون : سيلكرون Caracron : Seleccion O-ethyl,O-propyl-O-(2-chloro-4-bromo phenyl) phosphate
آثاره المتبقية قصير لوجود تركيبه الفينيل	سمية عالية للتنبؤات ونوات قدم الحمار قتلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٥٧ ملج/كج له تأثير لاسن ومعدى قوى ومثبط عكسي للتأثير له تأثير جهازي سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٦ حد الأمان على يؤكد مبيدات الأوكسدة ذات الوظيفة المختلطة ثابت بالوسط المعتدل وينحل بالوسط الحامضي (pH=2) لينهار ٤٠% يوم	نيمافوس : فينمافوس Nemacur : Fenamphos Ethoxy-N-propyl-O-(4-methylmercapto-3-methyl phenyl) phosphate 
آثاره المتبقية قصير	سمية عالية للتنبؤات ونوات قدم الحمار قتلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٣٩ ملج/كج له تأثير لاسن ومعدى قوى ومثبط عكسي للتأثير له تأثير جهازي سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٨ حد الأمان على ينوب بالماء بدرجة متوسطة عند pH ٤-٧ وينوب بمعظم المذيبات العضوية بقي عند ١١٠م وضغط البخار ١,٧x١٠ <sup>-٦</sup>	كلورفينفوس: Chlorvinphos O,O-dimethyl-O-(2,4-dichlorophenyl) phosphate 
آثاره المتبقية طويل	سمية عالية للتنبؤات ونوات قدم الحمار قتلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢٩,٩ ملج/كج له تأثير لاسن ومعدى قوى ومثبط عكسي للتأثير له تأثير جهازي سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٤ حد الأمان على	تامارون : ميثاميدوفوس Tamaron : methamidophos O,S-dimethyl ester amideof phosphoric 



كما يعزى التأثير الفراغي (Esteric effect) والناشئ عن الطول المحدد للسلسلة بأربعة ذرات كربون حيث يقاس التأثير الفراغي ( $E_s$ ) خاصة مع المتشابهات الضوئية والهندسية وهو ما يظهر على ثابت الميل ( $k_a$ ) والفسره ( $k_p$ ) والتثبيط ( $k_i$ ) كما بالجدول التالي رقم (٤-١١)

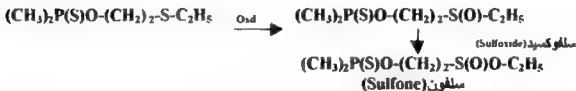
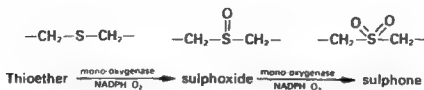
جدول رقم (٤-١١): مشابهات الأنزيم و ثوابت القسره و التثبيط :

مضاهات المركب	مصدر أنزيم الاسينيل كولين استيريز	ثابت الموقعه ( $K_a$ ) مول $\times 10^{-1}$	ثابت القسره ( $K_p$ ) د	ثابت التثبيط ( $K_i$ ) مول $\times 10^{-1}$
Sc Sp	بوفين	٠,٩٤٤	٨٧,٤	٩٢,٦
Sc Rp	بوفين	٢٣٤	١٥,٥	٠,٠٦٤٨
Sp Rc	بوفين	٢,٠	٥٦,٧	٢٨,٤
Rc Rp	بوفين	٢٩٨	٥,٠٢	٠,٠١٧٤
Sc Sp	المخ	٠,٦٧٠	١١١	١٦٥
Sc Rp	المخ	٨٦,١	٦,٠٨	٠,٠٧٠٦
Sp Rc	المخ	٠,٥٤٨	٨٠,٣	١,٤٦
Rc Rp	المخ	١٩٥	٢,١٣	٠,٠١٦٠



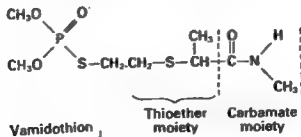
Fonofos and its oxon

ويلاحظ أن أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Mercapto sulpher) وتحولها للمشتق التأكسدي الأول : سلفوكسيد (Sulfoxide) تؤدي إلى زيادة سميتها وتزداد أكثر و تدرجيا بزيادة الأكسدة تدريجيا وتحولها للمشتق التأكسدي الثاني : سلفون (Sulfone) و لكن من الأهمية بمكان في هذا الصدد ملاحظة أن زيادة الأكسدة يصاحبها انخفاض في درجة الثبات النسبي (Relative stability) للمشتق الناتج:



و بتعرض ذرة الكبريت إلى العوامل البيئية والتي تقود إلى أكسدتها فتتحول من الميثاق ثيونو (Thiono) الي الميثاق ثيولو (Thiolo) تزداد السمية وقوة المناهضة للإنزيم إلا أن المركب يصبح أكثر عرضي للإنهيار (Dcgradation)

و يلاحظ إحتواء بعض أفرادها على جزئية (شطرة) ثيو ايثير (Thio ether moiety) أو جزئية كاربامات (Carbamate moiety) أو قد تحتوي على الاثنين معا كما في مركب فاميدوثيون (Vamidothion) :





جدول رقم (١١-٥): أفراد عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك وصفاتها السامة

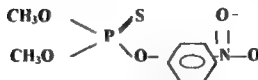
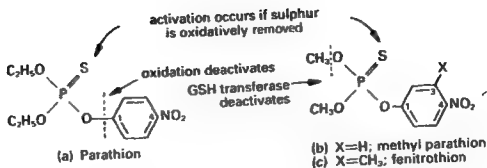
الآثار المتبقية والتراكمي	مستوى السمية	المركب
آثاره المتبقية متوسط	<p>سميته متوسطة للتحيات ونوات قدم الحار فتبلغ الجرعة قاتلة للنصف بالغم للفران ٨٠-١٠٠ ملج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى و مشط عكسي للإتريم له له تأثير جهازى</p> <p>سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٣ حد الأمان على اللحوم وللين و البيض ٠.٠٠٥ وبالحضر ٠.٢ و بالحضر لورقيه ٠.٥ وبالمولج ٠.٥ وبالفولكه ٠.٧</p> <p>يتأكسد للمشتق ثيوولو و سلفوكسيد و سلفون له سمية أولية عالية (High Initial toxicity) ونوب بالماء (٢٢٠ جز غمليون) ونوب المشبه ثيوولو بمعدل ٢٢٠٠ جزء فى المليون كما ونوب بمعظم المنويات العضوية .</p>	<p>ميثاميسيتوكس : ميثول ديميتون Metu syston : Methyl demeton O,O-dimethyl O(2-methyl thioethyl) phosphorothioate</p> $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{O} \\ \quad \quad \parallel \\ \quad \quad \text{P} \\ \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \quad \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SC}_2\text{H}_5 \end{array}$
آثاره المتبقية متوسط	<p>سميته متوسطة للتحيات ونوات قدم الحار فتبلغ الجرعة قاتلة للنصف بالغم للفران ١٩٨ ملج/كج له تأثير لامن ومعدى قوى و مشط عكسي للإتريم له تأثير جهازى</p> <p>سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٥ ويتأكسد للمشتق ثيوولو و سلفوكسيد و سلفون ويمتزج بالماء و ونوب فى الأستون والإيثانول حد الأمان على</p>	<p>ميسيتوكس : ديميتون (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O)<sub>2</sub>P(S)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> O,O-diethyl O(2-methyl thioethyl) phosphorothioate</p> $\begin{array}{c} \parallel \\ \text{P} \\ \diagup \quad \diagdown \\ (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2 \quad \text{S}(\text{CH}_2)_2 \text{SC}_2\text{H}_5 \end{array}$

٢- ٢- داي ميثوكسى أو إيثوكسى فوسفوثيوك والمجموعة التاركة أروماتية:

حيث تكون مجموعة الالكوكسى (ميثوكسى أو إيثوكسى) والمجموعة التاركة حلقة أروماتية (Aromatic ring) . وتكون سمية مجموعة الميثوكسى منخفضة للتدبيات و ذوات الحار عما لو كانت مجموعة إيثوكسى . و تزداد سمية هذه المجموعة بالإستبدال على الحلقة الأروماتية خاصة الإستبدالات التى تضفى على الحلقة صفات حامضية (Acidic properties) وعلى وجه الخصوص المجاميع الدالة التالية ذات التأثير الإيحائى (الحثى) الساحب للإلكترونات (Inductive effect: -I) مثل النيترو ( $\text{NO}_2$ ) والكبريت (S) والميانو (CN-) والهالوجينات.

وتزداد تأثيرها أكثر عند الإستبدال فى الوضع بارا (p-position) بالحلقة فتزداد صفاتها الحامضة أكثر وبالتالي فاعليتها البيولوجية (السمية) والمعبر عنها بقوة التثبيط ( $I_{50}$ : Inhibition) أو اللوغاريتم السالب لقيمة قوة التثبيط ( $p I_{50}$ ) والتى تتوافق والدرجات العالية من الإليكتروفيلية حول ذرة الفوسفور والتى تظهر مقدرة تركيبة الجزيئى البنائية لإشتراكها مع الشق النيوكليوفيللى والمستقبل الحيوى أو البيو كيميائى والتى تزداد بوجود التأثير الإيحائى السالب بالحلقة.

ويزداد تأثيره الإيحائى (الحثى) أكثر عندما يكون فى الوضع بارا بالحلقة فيكون أكثر سمية يلية الوضع ميتا فالوضع أورثو ، حيث تنخفض السمية تدرجيا بسبب إنخفاض قيمة ثابت الموائمة ( $K_a$ : Affinity constant) وبالتالي ثابت الفسفرة ( $K_p$ ) والتثبيط ( $K_i$ ) لإنخفاض قوة مناهضة المركب للإنزيم وهو ما يظهر مع مركب ميثيل باراثيون بالشكل التالى شكل رقم (١١-١٥) :



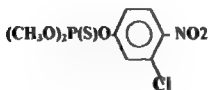
( p -nitro parathion) باراثيون

> ميثا-نيثرو باراثيون ( m -nitro parathion ) > بارا-نيثرو باراثيون ( p -nitro parathion )  
أورثو-نيثرو باراثيون ( o -nitro parathion )

اتجاه إنخفاض قيمة التأثير الحثي السالب فتتخفص قيمة ثابت الموائمة و العسفرة و التثبيط  
اتجاه إنخفاض قوة المناهضة لإلزييم الأستيل كولين استيريز (الفاعلية البيولوجية-السمية)

شكل رقم (١١-١٥): تأثير عامل الحث السالب ومكانة بالحلقة على الفاعلية

وعند أذخال مجموعة ساحبة أخرى للإلكترونات على الحلقة مثل ذرة هالوجين (كلور) بالمركب السابق أدت لزيادة الفاعلية : السمية لبعض الكائنات وإنخفاضها للبعض الآخر فزادت الفاعلية البيولوجية للحشرات والأكاروسات وأتخفصت السمية للتنبليات والحيوانات ذات الدم الحار وهو ما يظهر في مركب الكلوروثيون (Chlorothion):

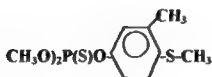


مركب الكلوروثيون (Chlorthion)

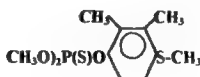
أما عند أذخال ذرة كلور ثانية لمركب البوتاسان (Potaasan) وتكوين المركب كلوروبوتاسان السام ذو الفاعلية البيولوجية العالية (مناهضة عالية للإنزيم الكولين أستيريز) والتي بلغت ١٠٠ ضعف قدر البوتاسان وقد يحدث قصور في التأثيرات الإليكترونية أى قصور في ثابت هامت:  $\delta$  نتيجة لتداخل عامل الرنين بالحلقة بين الإستبدال الناتج ومركز التفاعل فعند حدوث أستبدالات بحلقة الفينول أو الإنيلين يحدث جذب إليكترونى للإستبدال بارا وكذلك بمجموعة الهيدروكسيل الغنية بالإليكترونات بالحلقة العطرية وهنا يقدر ثابت هامت أولا ثم يقدر بالموضع المضاد:  $\delta$  حيث الإستبدال المرتبط بمركز ناقص الإليكترونات :

حيث ثابت الإستبدال القطبي:  $\delta = \text{لو} (K / k) - \text{لو} (K / k) / 2,48$  حيث القيمة ٢,٤٨ هى عامل تقريبي لجعل القيمة  $\delta$  على نفس التدرج النسبي لقيمة ثابت هامت  $\delta$  حيث نفس المعادلة يمكن إستخدامها لقياس وحساب ثابت هامت للإستبدال بالحلقة العطرية .

أما عند اتصال مجاميع مانحة (طاردة) للإليكترونات (Electron donner) أى لها تأثير أبحاثى موجب (Inductive effect) مما يؤدي بدوره لزيادة الكثافة الإليكترونية على ذرة الفوسفور فتتخفص الكثافة الإليكترونية بطرف حلقة الفينول وترداد تدريجيا نحو ذرة الفوسفور والتي يجب لكى تؤدي فعلها أن تكون عليها شحنات موجبة جزئيا وهو ما يؤدي بدوره لإتخفاض الموائمه فالفسفرة و التثبيط و الفاعلية البيولوجية ( السمية ) وهو عكس ما يحدث مع الإستبدالات الساحبة للإليكترونات ، فعند أذخال مجموعه ميثيل بمركب الفينثيون (Fenthion) أدت لإتخفاض السمية تماما وأعطاه مركب عديم السمية:




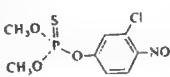

مركب فينثيون (البياسيد :بايتكس)

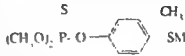
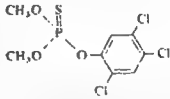
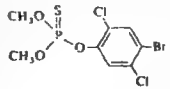


مركب عديم السمية بعد أذخال مجموعة طاردة أخرى للإليكترونات

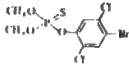
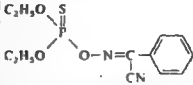
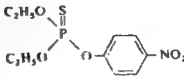


**جدول رقم (١١-٦): أمثله لبعض السموم التابعة لمجموعة داي الكوكسي و  
السلسلة الجانبية حلقة أروماتية :**

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
ميثيل باراثيون :ميثافوس Methyl parathion :methaphos $O,O$ -dimethyl,O-(p-nitrophenyl) phosphothionate   $(CH_3O)_2P(S)O-$	سمية عالية للتنبؤات وذوات قدم الحار قتلج الجرعة القليلة للنصف بالمغم للفران ١٤-٢٠ ملغ/كج له تأثير لأمس ومدى قوى و منبط عكسي للأنزيم له تأثير جهري ينكسد للمثاق الأكسجيني ميثول باراكسون له سمية لونية عالية سميته للتطور و الأمساك ضعيفة الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٢ بنوب بالماء (٥ جزء في المليون) ومعظم المبيدات العضوية يتحلل ماليا بالوسط القوي أكثر من الحامضي	أثره المتبقى طويل له أثر تراكمي بمشور تمولج Ppe ( ) وليس اللب
كلورثيون Chlorothion $O,O$ -dimethyl,O-(3-chloro-4- nitrophenyl) phosphothionate   $CH_3O-P(S)(CH_3O)-O-$	سمية منخفضة للتنبؤات وذوات الدم الحار قتلج الجرعة القليلة للنصف بالمغم للفران ٨٨٠ ملغ/كج له تأثير لأمس ومدى قوى و منبط عكسي للأنزيم له تأثير جهري سميته ضعيفة للتطور و الأمساك ينكسد للمثاق الأكسجيني كلورو كسون الأكثر منافضه (سمية) للأنزيم بنوب بالماء (١٢٥ جزء في المليون) ومعظم المبيدات العضوية ويمتاز مع البنزين والكحول والإثير يتحلل ماليا بالوسط القوي لرجتي قصاره و غليته ٢٥ و ١٢٥ م على الترتيب	أثره المتبقى متوسط أثره التراكمي ضعيف
ثوميثون :فنتروثيون فولثيون Sumitron: Fentrotion Volithion $O,O$ -dimethyl,O-(3-methyl-4- nitrophenyl) phosphothionate % ٥٠ : Sumik can hi ثوميثون ٢٥ % ثوميسيدون Sumi bas : ١٥ % ثوميثون ٣٠ % ثوميسك   $(CH_3O)_2P(S)O-$	سمية منخفضة للتنبؤات وذوات الدم الحار قتلج الجرعة القليلة للنصف بالمغم للفران ٥٠٠-١٦٠ ملغ/كج له تأثير لأمس ومدى قوى و منبط غير عكسي للأنزيم له تأثير جهري الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٥٥ حد الأمان بالحقوم الحمراء ٠.٠٥٥ وبالحدوب الفخية ١٠.٠٠ و بلين الأطفال صفر ولالين ٠.٠٠٢ و بمولج ٠.٢ و بالخضر الفخية ٠.٢ و بالثمار الفخية ٠.٥ و بالذور ٠.١ ينكسد للمثاق الأكسجيني ثوميفسون بينما احتزال مجموعة الثيروو لأمين طبعيا أو حيويا تقلل لسيه يمتاز بالماء وينوب بالمغم ومعظم المبيدات العضوية لرجتي قصاره و غليته ٢٠٤ م ١٦٢ م على الترتيب	أثره المتبقى متوسط (٢٠-) ٤٢ يوم بالنباتات و ١٠-٢٠ يوم بالقربة بنهار بيكتريا B.culles أثره التراكمي ٢,٨

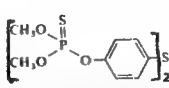
المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتركيز
<p>فينثيون : إيبيليسود : سيلاتكس : ميركلتوفوس</p> <p>Fenthion: Lebaicid: Baytex : mercaptophos</p> <p>O,O-dimethyl-O-(3-methyl-4-methyl mercupto phenyl) phosphothioate</p> 	<p>سمية متوسطة للثدييات ونوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للسرطان ٢١٥-٢٥٠ ملج/كج</p> <p>له تأثير لأمس ومدى قوى و مشط عكسي للتأثير</p> <p>له تأثير جهازى</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠١</p> <p>حد الأمان بالبحوم ٠.٢ و بالحيوب ٠.١٥ و بلبين الأطفال صفر و بلبين ٠.١٥ و الخضرا الورقية ٠.١ و بمار الموالج ٠.٢</p> <p>يتكسد للمشتق الأكسجيني فينكسون كما يتكسد للمشتقين : سلفوكسيد و سلفون</p> <p>ينوب بالماء (٤-٦ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية كالكحولات و الهيدروكربونات العضوية</p>	<p>فترة المتبقى متوسط (١٤-٢٥ يوم) فترة التراكمى متوسط</p>
<p>رونل : تراى كلورميتافوس : ترولين</p> <p>Ronnel: Trichlorometaphos: Troleen:</p> <p>O,O-dimethyl-O-(2,4,5-trichlorophenyl) phosphothionate</p> 	<p>سمية متوسطة للثدييات ونوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للسرطان ٥٦٧-٧٤٠ ملج/كج</p> <p>له تأثير لأمس ومدى قوى و مشط غير عكسي للتأثير</p> <p>له تأثير جهازى</p> <p>يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر ممانعة للتأثير</p> <p>ينوب بالماء (٦ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية كالاسترون و الإثير و رابع كلوريد الكربون</p> <p>يتحلل مقليا بالوسط القوي</p> <p>درجة تصهاره ٤٧° م و نقطة الغلي ١٠٨°</p> <p>مذ و محل تطايره ٨ ملل/مكعب</p>	<p>فترة المتبقى متوسط فترة المتبقى متوسط</p>
<p>H وموفوس ميثيل : نوكسيون</p> <p>Bromophos methyl : Nexion</p> <p>O,O dimethyl-O-(1,5-dichloro bromophenyl) phosphothionate</p> 	<p>سمية منخفضة للثدييات ونوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للسرطان ٢٤١٠-٢٧٥٠ ملج/كج</p> <p>له تأثير لأمس ومدى قوى و مشط غير عكسي للتأثير</p> <p>له تأثير جهازى</p> <p>الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٣</p> <p>حد الأمان بالبحوم البيضاء ٠.٥ و بلبين ٠.٠٠٨</p> <p>وبالحيوب النوية ٠.١ و بالبنور ٠.٠٢ و الخضرا ٠.٠٢</p> <p>وبالطف ٠.٥</p> <p>يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر ممانعة للتأثير</p> <p>ينوب بالماء (٤-٦ جزء في المليون) وبالمذيبات العضوية</p> <p>يتحلل مقليا بالوسط القوي و ثابت بالوسط الحامضي</p> <p>درجة تصهاره ٥٤° م و نقطة الغلي ١٠٣.٢°</p>	<p>فترة المتبقى متوسط فترة التراكمى ضعيف</p>

## تابع :

التركيب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتركيبى
<p>بروموفوس إيثيل : نيكسانج  Bromophos ethyl : Nexsagan  O,O-diethyl,O-(1,5-dichloro 4-Bromo phenyl) phosphothionate</p> 	<p>سميئة متوسطة للتنبهات ونوفت قدم حمار قتلخ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للغران ١٢٠٠ كج/كج له تأثير لأمس ومعدى قوى ومنبط غير عكسى للأنزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتأكسد للمشتق الأكسجينى الأكثر ممانضة (سميه) للأنزيم حد الأمان له فى اللحوم و اللبن و الخضرو الموالج ٠.٠٠٢ و بالحبوب ٠.٠٠٥ و بالثمار قتله ٠.١ و البذور لزيتته ١ ينوب بالماء (٢٠ جزء فى المليون) وبمظم المنبذات الضوية يتحلل ماليا بالوسط القوى و ثبت بالوسط الحامضى</p>	<p>أثره المتبقى متوسط  أثره التركيبى ضعيف</p>
<p>فوكسيم : بيلثيون : فولالون :  Phoxlam: Baythlon: Folsaton : Valexone  O,O-diethyl-thiophosphoryl Oryziminophenyl aceto nitrile</p> 	<p>سميئة منخفضة للتنبهات ونوفت قدم حمار قتلخ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للغران ١٧٨١-١٨٤٥ ١٢٠٠ كج/كج له تأثير لأمس ومعدى قوى ومنبط غير عكسى للأنزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠١ يتأكسد للمشتق الأكسجينى الأكثر ممانضة (سميه) للأنزيم له سمية نواية عالية ينوب بالماء (٧ جزء فى المليون) وبمظم المنبذات الضوية كالكحولات والأسترات والكينونات والهيدروكربونات الضوية الأليفاتية يتحلل ماليا بالوسط القوى بسهولة</p>	<p>أثره المتبقى طويل  أثره التركيبى بسيط</p>
<p>بارثيون : فوليدول  Parathion : Folidol  O,O-diethyl,O-(p- nitrophenyl) phosphothionate</p> 	<p>سميئة عالية للتنبهات ونوفت قدم حمار قتلخ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للغران ٣.٦-١٢ ١٢٠٠ كج/كج له تأثير لأمس ومعدى قوى ومنبط غير عكسى للأنزيم يؤثر على الأنزيم بالجنيين بالمراحل الأخيرة فى البوضه له تأثير جهازى حد الأمان له فى الخضرو ٠.١ و الفاكهة ٠.٢ و الثمار ٠.٢ و الخضرو فورقية ١.٥ يتأكسد للمشتق الأكسجينى الأكثر ممانضة للأنزيم : يولفسون أما لاختزال مجموعة النيترو فى أمين طوبيا أو حويبا فتقلل من سميته ينوب بالماء (٢٠ جزء فى المليون) وبمظم المنبذات الضوية كالكحولات والأسترات والكينونات والهيدروكربونات الضوية يتحلل ماليا بالوسط القوى أكثر من بالوسط الحامضى مجموعة النيترو بالموضع براهه ميتا &gt; فورنو لزيادة لرجة حمضية لخطقة</p>	<p>أثره المتبقى طويل  أثره التركيبى ضعيف</p>

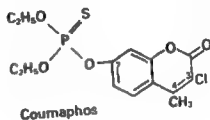
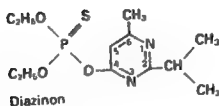
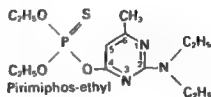
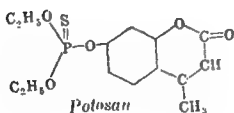


تابع :

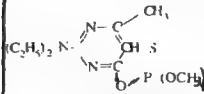
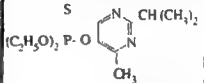
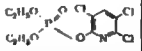
التركيب	مستوى السمية	الآثار المتنبى والتراكس
<p>أبات Abate</p> <p>O,O-dimethyl 4,4-thiophenyl phosphthioate</p> 	<p>سميعة منخفضة للتنبات ونوات قدم الحار قتلغ الجرعة قليلة للنصف بالقم للفران ملج/كج له تأثير لاس ومعدى قوى ومثبط عكسى للتأزيم تأثيره غير جهارى يتكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للتأزيم يتكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة (سميه) للتأزيم كما يتكسد بفعل الضوء و الحراره يمتزع بالماء و معظم المنبات العضويه عدا الهيدروكربونات المشبعة</p>	<p>أثره المتنبى قصير أثره التراكمى ضعيف يستخدم فى مكافحة الآفات الطيه و البيطريه</p>
<p>توكثيون: بروثيولوس Tokthion : Prothiophos O,O-dimethyl-2- carbomethoxy methyl vinyl phosphate</p>	<p>سميعة منخفضة للتنبات ونوات قدم الحار قتلغ الجرعة قليلة للنصف بالقم للفران ١٠٠٠-٢٠٠٠ ملج/كج له تأثير لاس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للتأزيم له تأثير جهارى ينوب بالماء (١٧ جزء فى المليون) ومعظم المنبات العضويه كالميكروكسان والأيزوبروبول و التلون منطقة البخارى &lt; ١٠-٥ ملليبار</p>	<p>أثره المتنبى متوسط أثره التراكمى ضعيف</p>

٢-٣-٤ ميثوكسي (إيثوكسي) فوسفوثيويك والمجموعه التاركه حلقه غير متجانسه :

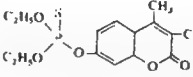
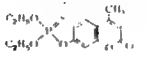
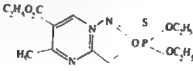
حيث تكون مجموعتي الألكوكس مجموعتي ميثوكسي أو إيثوكسي وتكون المجموعه الثانيه حلقه غير متجانسه (Heterogenous) . وتمتاز هذه المجموعه بسميتها المرتفعه للتدييات وذوات السدم الحار ونشاطها الإبادي العالي من حيث فاعليتها للآفات خاصة الحشرات . والجدول التالي يبين أمثله لبعض أفراد هذه المجموعه من عائله مشتقات حمض الفوسفوثيويك وصفاتها السامه ، جدول رقم (١١-٧) :



جدول رقم (١١-٧): أمثله لبعض السموم التابعة لمجموعة داي الكوكسي و  
السلسلة الجانبيه حلقة أروماتية :

المركب	ممنوى المسمية	الأثر المتبقى والتراكمى
<p>بريموفوس ميثيل : أكتيليك  <b>Prinophos methyl: Acetic</b>  <b>O,O-dimethyl, O-(2- dimethyl</b>  <b>amino,4-methylpyridyl</b>  <b>phosphate</b></p> 	<p>سمية منخفضة للتنبات ونوات الدم الحار فتبلغ  الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٢٠٠٠-  ٧٠٠ مللج/كج  له تأثير لأمس ومدى قوى ومثبط غير عكسى للتأزيم  له تأثير جهازى  الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٠٦  يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأزيم  يذوب بالماء (جزء فى المليون) وبمستقم المنويات  العضوية  يتحلل مائيا بالوسط القلوى بسهولة</p>	<p>أثره المتبقى  طويل  أثره التراكمى  بسيط</p>
<p>ديازينون : ديازول  <b>Diazinon : Diazole</b>  <b>O,O-diethyl,O-(2-isopropyl-4-</b>  <b>methyl 1,6-pyrimidyl</b>  <b>phosphorothioate</b></p> 	<p>سمية عالية للتنبات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة  القاتلة للنصف بالغم للفئران مللج/كج  له تأثير لأمس ومدى قوى ومثبط غير عكسى للتأزيم  تأثيره غير جهازى  الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٢  حد الأمان فى اللحوم والبن و الخضرو الموالج ٠,٠٠٢  و الحبوب ٠,٠٠٥ و الثمار التفاحيه ١,٠ و البنجر  الزيتيه ١  يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأزيم  يذوب بالماء (٠ جزء فى المليون) و يذوب فى  المنويات العضوية</p>	<p>أثره المتبقى  طويل نسبيا  أثره التراكمى  بسيط</p>
<p>دورسبان : كلوربيريفوس  <b>Dursbane : Chlorpyrifos</b>  <b>O,O-diethyl,O-(2,4,6-trichloro-</b>  <b>2-pyridyl) phosphorothioate</b></p> 	<p>سمية عالية للتنبات ونوات الدم الحار فتبلغ  الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران ٢٧-٣٧ مللج/كج  له تأثير لأمس ومدى قوى ومثبط غير عكسى للتأزيم  تأثيره غير جهازى  له أثر كبير على السمك والطيور و القنط  الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٠٥  حد الأمان فى الحبوب ٠,١ و الثمار الحجرية ٠,٢  و الثمار التفاحيه ٠,٥  يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأزيم  كما يتكسد بالغل الضوء و الحفره  يذوب بقلية فى الماء (٢ جزء فى المليون) و  بالأسولكان ٧٩% وبالميتانول ١٣ %</p>	<p>أثره المتبقى  طويل  أثره التراكمى  ضعيف</p>

تابع

الآثار المتبقية والتراكمي	مستوى السمية	المركب
آثاره المتبقية متوسطة آثاره التراكمي ضعيف	سمية متوسطة للتدبيرات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٣٧٠ ملج/كج له تأثير لئس ومدى و منبط غير عكسي للتأثير له تأثير غير جهزي الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٠١٥ حد الأمان في الخضرا ٠.١ و بالفلكهة ٠.٢ و الفلندر ٠.٢ و بالخضر الورقية ١.٥ ينوب بالماء وبمعظم المنبيات العضوية يتكسد للمشتق الاكسجيني الأكثر مباحضة للتأثير	كومافوس : كلورال : كوفال Coumaphos : C'o-Ral : C'ofal O,O-diethyl,O(3-chloro-4-methyl-7-coumarinyl phosphorothioate 
آثاره المتبقية طويلة آثاره التراكمي بسيط	سمية منخفضة للتدبيرات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٣٧٠ ملج/كج له تأثير لئس ومدى قوى ومنبط غير عكسي للتأثير له تأثير غير جهزي الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٠١٥ يتكسد للمشتق الاكسجيني الأكثر مباحضة للتأثير ينوب بالماء وبمعظم المنبيات العضوية يتحلل مائيا بالوسط القلوي	بوتلسان Potasan O,O-diethyl, O-(4-methyl coumarinyl)thiophosphate 
آثاره المتبقية متوسطة نسبيا آثاره التراكمي بسيط	سمية عالية للتدبيرات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفران ٣٧٠ ملج/كج له تأثير لئس ومدى قوى ومنبط عكسي للتأثير له تأثير غير جهزي الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٠١٥ يتكسد للمشتق الاكسجيني الأكثر مباحضة للتأثير ينوب بماء في الماء و ينوب في المنبيات العضوية	أوجان : بيرفوفوس O,O-diethyl,O-(5-methyl-6-ethoxy carbonyl pyrazole-1,5-pyrimidyl-2-yl) phosphorothioate 

### ٣-عائلته مشتقات حمض الفوسفوداي ثيويك :

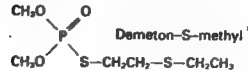
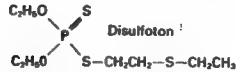
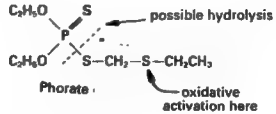
وهي إسترات حمض الفوسفوداي ثيويك وأفراد هذه العائلة أكثر إنتشار واستخداما لقله سميتها على الإنسان والثدييات و ذوات الدم الحار و غالبا ما تؤثر بالملامسة وأثرها المبتقى طويل (long residual effect) وتأخذ أفراد هذه العائلة إحدى التركيبات الثلاثة التالية والتي كل منها تتفاوت من حيث درجة وإختيارية سميتها :



حيث مجموعتي الإلكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي  
أما المجموعه R فهي أما اليفاتية أو أروماتية  
سميتها منخفضة للتدييات وسامة للحشرات والاكوريات سميتها منخفضة للتدييات وعالية للحشرات



حيث مجموعتي الإلكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي  
أما المجموعه R فهي اليفاتية  
سميتها منخفضة للتدييات وسامة للحشرات والاكوريات سميتها منخفضة للتدييات وعالية للحشرات  
لها صلات جهازية عالية  
كالغوريت والدايملفوتون والديميتون-كب-ميثيل

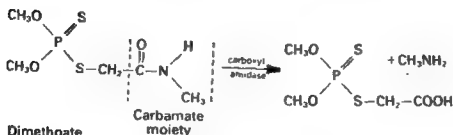




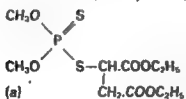
حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي  
المجموعة  $R_2$  سلسلة اليقاتية قصيرة تعطي سمية  
منخفضة للذئبيات وعالية للحشرات و الأكاروسات  
المجموعة  $R_3$  سلسلة اليقاتية قصيرة  
لها تأثير سام جهازى ولها تأثير جهازى ولا مسم  
كالدايميثويت



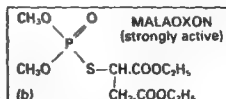
حيث مجموعتي الألكوكسي ميثوكسي أو إيثوكسي  
عندما تكون المجموعة  $R_2$  أروماتية و  $R_3$  اليقاتية  
تعطي مشتقات شديدة السمية  
وعندما تكون المجموعة  $R_2$  أروماتية  $R_3$   
تعطي مشتقات منخفضة السمية للذئبيات والفقرات  
كالمالاثيون



MALATHION (weakly active)

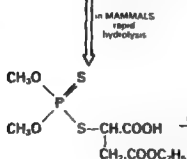


in INSECTS  
rapid oxidn



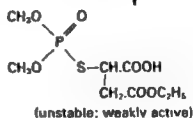
in mammals  
slow oxidn

in INSECTS  
slow hydrolysis

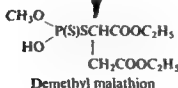


(inactive)

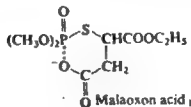
in MAMMALS  
slow oxidn



(unstable; weakly active)



Demethyl malathion

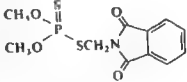
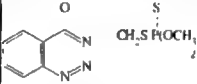
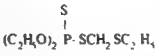
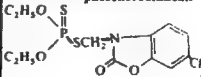


Malaoxon acid<sub>1</sub>

جدول رقم (١١-٨): أمثله لبعض السموم التابعة لعائلة حمض الفوسفوداي-ثيويك

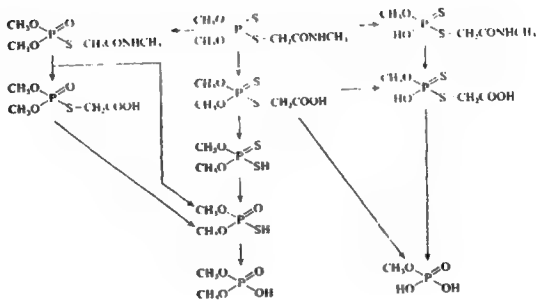
الآثار المتنبى والتركيب	مستوى السمية	المركب
آثاره المتنبى قصير ليس له أثر تركى فريم التخلص منه بجزي الكربوكسينايز	سمية منخفضة للتنبى ونوت قدم الحار قتلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢٨٠٠ ملج/كج له تأثير لاس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للتأثير له تأثير غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٢ يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناضة للتأثير يذوب بالماء (١٤ جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتحلل ماليا بالوسط القلوى و المتعادل و الحامضى سميته منخفضة على السمك و الطيور و النحل	مالاثيون : كاربوفوس $O,O\text{-dimethyl},S(1,2\text{-dicarboxy ethyl})\text{ phosphorodithioate}$ $(CH_3O)_2 P \cdot S \cdot CH \cdot CO_2 C_2 H_5$ $CH_2 CO_2 C_2 H_5$
آثاره المتنبى متوسط نسبيا أثره التركى ضعف	سمية عالية للتنبى ونوت قدم الحار قتلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢٥٠ ملج/كج له تأثير لاس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للتأثير تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٢ يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناضة للتأثير يذوب بالماء (١٠ جزء فى المليون) و يذوب فى المذيبات العضوية سميته منخفضة على السمك و الطيور و النحل	اثيو : فورماتيون Anthio : Formathion $O,O\text{-dimethyl},S(\text{methyl carbonyl} -N\text{-methyl formyl})\text{ phosphorodithioate}$
آثاره المتنبى قصير ونهز بقتروبا Encounters obstata أثره التركى ضعف	سمية منخفضة للتنبى ونوت قدم الحار قتلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ٢٧-٣٧ ملج/كج له تأثير لاس ومعدى و مثبط غير عكسى للتأثير تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠١ يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناضة للتأثير يذوب فى الماء (٢٥٠٠ جزء فى المليون) و يذوب فى المذيبات العضوية يتحلل ماليا و تحدث له تسمية	دايميثويلثيو جرسيجون: فوليمات Dimethioate : Rogor : cygon $O,O\text{-dimethyl},S(N\text{-methyl carbonyl} -N\text{-methyl})\text{ phosphorodithioate}$ $(CH_3O)_2 P \cdot S \cdot CH_2 CONH CH_3$
آثاره المتنبى متوسط أثره التركى ضعف	سمية متوسطة للتنبى ونوت قدم الحار قتلغ الجرعة القاتلة للنصف بالغ للفران ١٧٢ ملج/كج له تأثير لاس ومعدى و مثبط غير عكسى للتأثير له تأثير جهازى و سمية الأثرية عافية الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٨ يذوب بالماء وبمعظم المذيبات العضوية يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناضة للتأثير	إلمان : ميثال : فينتوات $O,O\text{-dimethyl},S(\text{methyl mercapto phenyl acetate})\text{ phosphorodithioate}$

# تابع

الآثار المتبقية والتراكبي	مستوى السمية	المركب
آثاره المتبقية متوسط له أثر تراكمي ضعف	سمية عالية للتكبيات ونوات قدم الحار فتبلغ الجرعة القليلة للنصف بالملم للغرلن ١٣٢ مللج/كج له تأثير لاسم ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للتأزيم الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٢ يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأزيم بنوب بالماء (٢٥ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتحلل مائيا بالوسط القوي وثابت بالحامضي سميته منخفضة على الأسماك و الطيور و القمل	إيميدان : فوسمت : فثيالوفوس O,O-dimethyl,phthalimide ethyl phosphorodithioate 
آثاره المتبقية طويل	سمية عالية للتكبيات ونوات قدم الحار فتبلغ الجرعة القليلة للنصف بالملم للغرلن ٢٠-٥٠ مللج/كج له تأثير لاسم ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للتأزيم تأثيره جهري الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠.٠٠٢٥ يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأزيم بنوب بالماء (٣٣ جزء في المليون) و بنوب في المذيبات العضوية له سمية على الأسماك و الطيور و القمل ١-٠.٠٠١ جزء في المليون	أزينفوس ميثيل : جوثاثيون Azinphos methyl : Guthathion O,O-dimethyl,S-(benzo amine methyl ) phosphorodithioate 
آثاره المتبقية متوسط	سمية عالية للتكبيات ونوات قدم الحار فتبلغ الجرعة القليلة للنصف بالملم للغرلن ٢ مللج/كج له تأثير لاسم ومعدى و مثبط غير عكسي للتأزيم تأثيره جهري الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠.٠٠٠٢ يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأزيم بنوب في الماء (٥ جزء في المليون) و بنوب في المذيبات العضوية يتحلل مائيا و تحدث له ديمرلة	ثيميت : فوريت Thimet : Phorate O,O-dimethyl,S- methyl -thio ethyl ) phosphorodithioate 
آثاره المتبقية متوسط آثاره فتركسي متوسط و بتراكم بقشور الموالج	سمية متوسطة للتكبيات ونوات قدم الحار فتبلغ الجرعة القليلة للنصف بالملم للغرلن ١٨٠ مللج/كج له تأثير لاسم ومعدى و مثبط غير عكسي للتأزيم تأثيره غير جهري بنوب بالماء (١٠ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للتأزيم يتحلل مائيا بالوسط القوي و ثلث بالوسط الحامضي و المتعادل	فوزالون : زولون Phozalone : Zolone O,O-dimethyl,S-[6-chloro-2-oxo benzoline-3-yl) methyl] phosphorodithioate 

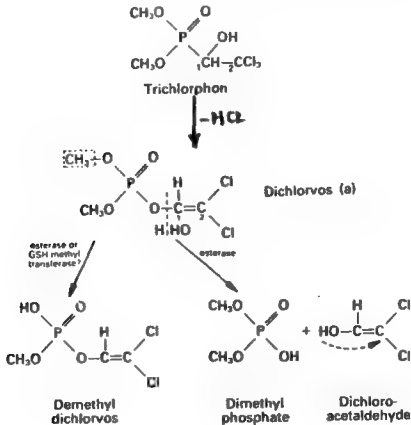
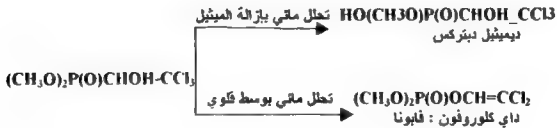


و الخريطة التالية توضح مسارات تمثيل ( Metabolism ) إحدى المركبات الشائعة الاستخدام و الذي إنتشر نطاق إستخدامها خاصة في جمهورية مصر العربية و حتي الآن وهو مركب الدايمثويت : الروجر : السيجون ( Dimethoate : Rogor : Cygon ) نظراً لأثره المتبقي القصير ( Short residual :effect)



#### ٤-عائلته مشتقات حمض الفوسفونيك :

وتمثل أفراد هذه العائلة مشتقات حمض الفوسفونيك . وهى سموم ذات فاعلية عالية للحشرات خاصة الطبية والبيطرية الناقلة لأمراض الصحة العامة (public health) والاكاروسات والفطريات والحشائش . وغالبا ما يحدث لأفرادها عملية تحليل مائى بإزالة الألكيل (hydrolytic demethylation) أو تحليل مائى فى وسط قلوئى يؤدى لخروج جزيئى من كلوريد الهيدروجين مما يقلل سميتها للإنسان والحيوانات ذات الدم الحار .



## آلية تثبيط إنزيم الكولين استيراز بالسموم والملوثات البيئية الفوسفورية العضوية

(Acetyl Cholinesterase Inhibition by Organophosphorus  
Poisons & Environmental Pollutants)

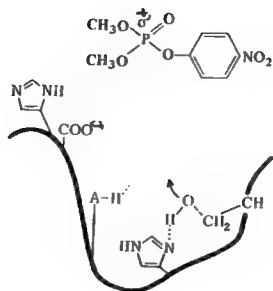
نظراً للمواثمة العالية بين التركيب البنائي والكيميائي والفراغى لجزيئات السموم الفوسفورية العضوية و التركيب الكيميائي والفراغى للمجموعات الدالة الوظيفية بسطح جزيئى إنزيم الأسيتيل كولين استيراز فإن جزيئى المركب الفوسفورى السام (المثبط) يرتبط بالمجاميع الدالة بسطح الإنزيم ويثبته (Inhibition) بدلا من أن يرتبط الإنزيم بمادة تفاعله الأساسية (Substrate : Acetyl Choline) وذلك من خلال عملية فسفرة (Phosphorylation) مما يخرجها عن دورة الطبيعى من حيث عملية تحليل مائه تفاعله الأساسية والمنفردة بين الشبك العصبية لتوصيل السيال العصبى

وآلية التثبيط ( ميكانيكية فعل هذه المجموعة من السموم ) يمكن تسميتها بتفاعل الفسفرة ( حال ارتباط جزيئى الإنزيم بجزيئى المركب السام الفوسفورى العضوى) حيث ينتج عن تفاعل الفسفرة جزيئى إنزيمى مفسفر (Phosphrylated enzyme) فيظل جزيئى المركب السام عالق على سطح الإنزيم مما يعوقه عن تأدية عمله فى تحليل مادة الأسيتيل كولين عقب تأدية وظيفتها مباشرة ( المنفردة لنقل السيال :الإيعاذ العصبى ) .

وتبدأ ميكانيكية التثبيط بهجوم إليكتروفيللى (Etectrophilic attack) حيث تهاجم ذرة الفوسفور بالشق الإليكتروفيللى بجزيئى السم على الشق النيوكليوفيللى بالموقع الأنيونى لجزيئى الإنزيم (Anionic site) الحامل للشحنة السالبة ( مجموعة كربوكسيل الحمض) فهو المسئول عن توجيه وجذب

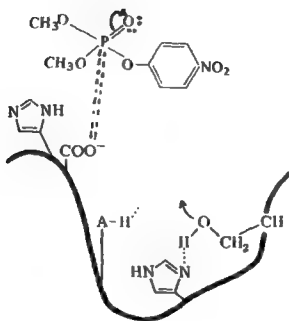
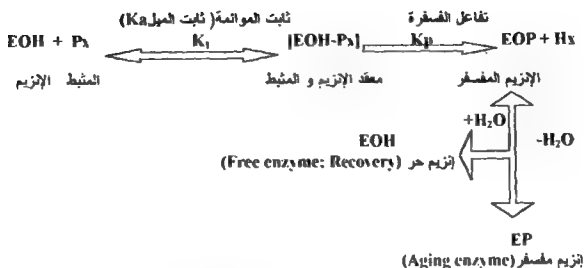
وربط ذرة الفوسفور بالجزئى السام ( أو ذره النيتروجين الرباعية بمادة تفاعله الأساسية: الأسيتيل كولين ) ربطا كهربيا بقوى كولب ( Collom forces ) حيث تتكون رابطة تساهمية معطية جزئى إنزيمى مفسفر ، لذا نجد أن فاعلية أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم ترتبط ولحد كبير بالصفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور فى حين يرتبط الموقع الإستراتى بالإنزيم (Esteratic site) والحامل للشحنة الموجبة والمسئول عن عمليات التحليل المائى بالمجموعة التاركة الإليكتروفيلية (Electrophilic leaving group) بجزئى المركب السام من خلال رابطة هيدروجينية (Hydrogen bond) [تمثل قوى تجاذب خاصة بين جزيئات قطبيه بها ذرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإليكترونية ومرتبطة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية الكهروسالية : كذرة الأكسجين حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة جزئيا وتعد الرابطة الهيدروجينية أقوى من الربطة ذات القطبية العالية وكذلك المنخفضة والتي بدورها أقوى من الروابط الغير قطبية ] ، شكل رقم (١١-١٦) .

فى حين إرتباط أو تجاذب فان درفالس [ قوى الإرتباط الهيدروفوبيه وهى قوى تجاذب ضعيفه توجد بجميع الجزيئات القطبيه وغير القطبيه و التى تنتفر للقطبيه الدائمة ولهذا تزداد أهميتها بجزيئات السموم الغير قطبيه فهى قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزيئات وتوزيعها الفراغى فتحدث ازاحات لحظية تؤدي لقطبية مؤقتة تؤدي بدورها لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئى . وهو ما يلعب دوره فى ايجاد تضاعف الجزيئات الداخلة فى السلاسل عديدة الببتيد المتقاربة فى الجزء البروتينى للإنزيم فكما زاد تفرع السلسلة (الشكل الكروى) كلما صغرت مساحة مسطح الجزيئى كلما قل الفعل المتبادل بين هذه السحب الإليكترونية للجزيئات فتتخفف قوى فان درفالس والعكس صحيح ] ولهذا تزداد نشاط المركبات المحتوية على هذه القوى بمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب للنواه خاصة بزيادة طول السلسلة الإليكتروفيلية وحتى ستة ذرات كربون ثم تثبت بعد ذلك كما يزداد ظهور هذه القوى بوضوح فى الإحلالات الساحبة للالكترونات ذات التأثير الحث السالب ( كما بمركب الباراثيون ) .



شكل رقم (١١-١٦): خطوة الموانمة (Affinity) كخطوة أولى في تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيراز بمثبط فوسفوري عضوي

وبعد ارتباط ذرة الفوسفور والتي تحمل شحنة موجبة جزئياً نتيجة التأثيرات الإلكترونية للمجاميع المستبدلة ( الشق الإليكتروفيلى ) بجزئى المركب المثبط مع الشق النيوكليوفيلى ( المركز الأنيونى ) بالإنزيم تتحرر المجموعة التاركة الاليتروفيليه بجزئى المثبط السام ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التالية :

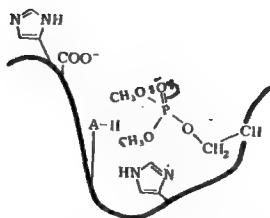


شكل رقم (١١-١٧): خطوة تكوين معدن الإنزيم و المشيط كخطوة ثانية في تنشيط إنزيم الأسيتيل كولين استيراز

وتحكم خطوه تكوين معقد الإنزيم والمثبط الفوسفورى (Enzyme inhibition complex) بثابت المواثمة: الميل (Affinity constant : ka) والذي يساوى رياضيا :

$$K_a = K_i/K_1$$

أما ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant : Kp) و تكوين الإنزيم المفسفر ، شكل رقم ( ١١-١٨ ) وثابت التثبيط (Inhibition constant : K<sub>i</sub> : K<sub>3</sub>) تكون سريعة حالة ما تكون مادة تفاعل الإنزيم هى الأستيل كولين فيسترجع الإنزيم نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب تحلل مادة الأستيل كولين فى حين نجد أن سرعة خطوة تفاعل الفسفرة مع جزيئات السموم الفوسفورية العضوية والتي يمثلها الثابت (K<sub>2</sub> : Kp) متوسطة و سرعة تفاعل التثبيط (K<sub>3</sub> : K<sub>i</sub>) بطيئة جدا لذا يتراكم الإنزيم المثبط ومعقد الإنزيم وماده تفاعله ( فى حين نجد أن الثابت (K<sub>2</sub>) متوسط السرعة ولكن أقل عما فى حالة السموم الفوسفورية و الثابت (K<sub>3</sub>) أقل بطيء أيضا ) .



شكل رقم (١١-١٨): خطوة تكوين الإنزيم المفسفر كخطوة ثالثة في تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيراز بمثبط فوسفورى عضوى

وعليه يتبين لنا أن ثابت التثبيط ( $K_3: K_i$ ) أى الخطوة الأبطأ هى الخطوة الحرجة والمحددة (Determent) لكل خطوات تفاعل التثبيط لأنها أبطأ الخطوات الثلاث والتي يمكن إيضاها في الشكل التالي رقم (١١-١٩) . وكذلك فعلمية التحلل والتي تظهر نفس الآلية عند مهاجمة الجزء النيوكليوفيلى لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتى بالإنزيم على ذرة الفوسفور الإليكتروفيلية فهناك علاقة خطية بين ثابت معدل التحلل القلوى ومعدل تفاعل جزيئى السم الفوسفورى مع الإنزيم : ثابت ثنائى الجزيئى ( $K_i$  : Bimolecular constant) .

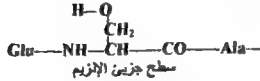
و لظالما ترتبط القوة المناهضة للإنزيم (Anti Ch.E.E) بقوة سحب الإليكترونات للمجموعة التاركة فعند وجود إستبدال بالموضع باراً أو بالموضع ميتا بحلقة المجموعة التاركة (x) فإنه يمكن تقدير قوة السحب الإليكترونى لها بثابت هامت ( $Hammett.s\ constant$ ) فالمجموعة التاركة فى الإحلال المحب للشحنة الموجبة (نيوكليوفيلى) وهى المجموعة التى غالباً ما تكون ثابتة كانيون فإذا كان الإحلال على ذرة الفوسفور كمجموعة ثابتة فإن ذلك يزداد التثبيط قوة وكلما زادت قيمة ثابت هامت بالنسبة للمجموعة المستبدلة زادت الفاعلية البيولوجية (السمية) والنشاط المناهض للإنزيم .

مما سبق يتبين أن طريقة فعل مجموعة السموم الفوسفورية العضوية على الحشرات من خلال تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز بالشبك الكولونية (Cholinergic synapsis) بوصولها بتيار الهيموليمف حتى الجهاز العصبى المركزى وهو ما يؤدي فى النهاية لتخريب (Vilote) عمله إنتقال السيال العصبى من الخلايا العصبية المساعدة فى العقد العصبية (وفى نفس الوقت فإن الجهاز العصبى الطرفى خاصة مناطق إتصال العصب بالعضلة لانتأثر لأن الناقل الكيمىائى بينهما هو حمض ل- جلوتامات .

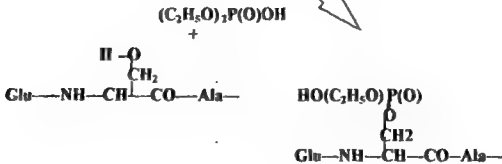




جزئى المثبط الفوسفوري



إزالة الألكيل المعلق على ذرة الأكسجين  
(O-Dealkylation)  
Aging



شكل رقم (١١-١٩) : الإستعادة و قتل الإستعادة لنشاط الإنزيم



## الباب الثاني عشر

مشبطات الإنزيم العكسية والغير عكسية

وحركية تثبيط الإنزيم



## مثبطات الإنزيم العكسية والغير عكسية

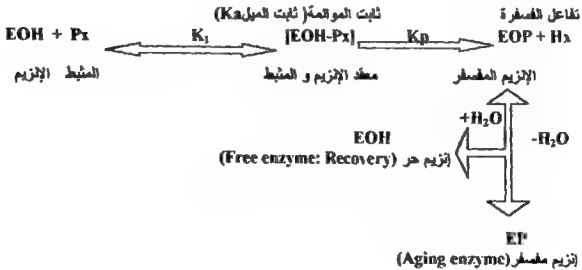
### (Reversible & Irreversible Enzyme Inhibitors)

كما سبق نجد أن جزيئات بعض السموم الفوسفورية العضوية ( كذلك بعض السموم الكرباماتية العضوية كما سيأتي إيضاحها بعد) كذلك جزيئات السموم والملوثات البيئية المحتوية على ذرة موجبة الشحنة تعد مواد تفاعل (Substrates) للإنزيم إلا أن جزيئات السموم الفوسفورية والكرباماتية تعد مواد تفاعل سيئة للإنزيم وهو ما يرجع لمعدل ثابت تفاعل إزالة الفسفرة (Dephosphorylation constant) المنخفض والمعبّر عن معدل إزالة الفسفرة وهو ما يجعلها قادره على طي (Tic up) جزيئي الإنزيم .

وكما سبق يمكن القول بأن أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم تسبب عمليه تثبيط عكسية والبعض الآخر يسبب عملية تثبيط غير عكسية للإنزيم تبعاً للتركيب الكيميائي والبنائي والفراغي لجزيئ المركب :

#### ١- عملية التثبيط العكسية للإنزيم (Reversible inhibition)

حيث تكون عملية التثبيط عكسية نتيجة حدوث تثبيط تنافسي (Competitive inhibition) وهنا يتمكن جزيئي الإنزيم المثبط المفسر أو المكيرم من إستعادة نشاطه مرة أخرى (Recovery) حيث تتكسر الرابطة الغير تعاونيه (Non covalent bond) المتكونة في معقد الإنزيم والمثبط (المعقد العكسي (Reversible enzyme substrate).



أما المثبطات العكسية والمحتوية على مجموعة نيتروجين موجبة الشحنة تتصل بالموقع الأيونى السالب الشحنة بالإنزيم بواسطة حجم قوى كولمب وقوى فان در فالس .

فالتثبيط العكسى للإنزيم يكون على الأقل فى جزء محتمل يمثل الموقع الأيونى مما يشير إلى أن المثبطات العكسية ما هى إلا مركبات غير مسقطبة (Non polarized) بروتونية مثل أيونات إيثيل أمين تتراميثيل أمونيوم و مركب د. تيوبوكيورارين وأحسناها الأمينات الثلاثية (Tertiary amines) أو الأمينات الرباعية (Quaternary ammonium) فالأمينات الأولية والثانوية ليست مثبطات جيدة حيث نقص مجاميع الألكيل بها يؤدى لنقص المساهمة بجزء كبير من طاقة ربط الجزئى المثبط بالموقع الأيونى للجزئى الأنزيم .

ومن أحسن هذه المركبات تثبيطا المركبات المحتوية منها بجانب مجموعة النيتروجين الموجبة على مجاميع أروماتية تبلغ قوة ارتباطها بالإنزيم ١٢٢ ضعف مثيل ترائى أمونيوم ، جدول رقم ( ١٢ - ١ ) .

أما المركبات الرباعية المتماثلة مثل ديكاميثونيم (Decamethonium) وهى المسئولة عن سمية مركب د. تيوبوكيورارين كسم عصبى فعندما تكون عدد ذرات الكربون  $n = 10 - 12$  ذرة كربون فإن تثبيط الإنزيم يصل أقصاه ، أما السلسلة المستقيمة من البولى ميثيلين (Poly methylenc) حيث المسافة بين مجموعتي النيتروجين ١٤-١٥ أنجستروم وهى نفس مسافة مركب د. تيوبوكيورارين والتي تجعل جهد سمية المثبط عالى .

وتبلغ قوة النيتروجين فى الحقات المشبعة التركيب والتي لها نفس عدد ذرات الأمينات الأليفاتية ويمكنها إعطاء بروتون عند تركيز أس أيون هيدروجين يساوي ٨ وطالما أن النيتروجين الثلاثى بالحلقات الغير مشبعة (N-pyridine) مركبات غير بروتونية قوية عند تركيز أس أيون هيدروجين يساوي ٧ ولا يحتوى على شحنة لذا فهى مثبطات ضعيفة .

وقد يتحول المعقد العكسى لمعقد آخر هو (E') وهو معقد مرتبط اشتراكيا بقوة ثابتة (Stable covalently) وثباتها ما هو إلا غير عكسى والذى بدوره يتحول لمعقد آخر هو (E) والذى ينهار ببطء وينفرد الإنزيم مرة أخرى .

جدول رقم (١٢-١): قيم ثابت الارتباط للإنزيم الحر (K<sub>i</sub>) و (K<sub>ai</sub>) للإنزيم المأسئل لمثبطات عكسية

K <sub>i</sub> (M)	K <sub>ai</sub> (M)	Inhibitor
6.3 × 10 <sup>-2</sup>	1.1 × 10 <sup>-1</sup>	<chem>HNH2CH3</chem>
6.3 × 10 <sup>-2</sup>	1.1 × 10 <sup>-1</sup>	<chem>HNH2CH3</chem>
2.6 × 10 <sup>-2</sup>	3.2 × 10 <sup>-2</sup>	<chem>HNH2(CH3)2</chem>
4.8 × 10 <sup>-2</sup>	4.0 × 10 <sup>-2</sup>	<chem>HN(CH3)2</chem>
2.8 × 10 <sup>-2</sup>	2.0 × 10 <sup>-2</sup>	<chem>N(CH3)3</chem> (TMA)
1.3 × 10 <sup>-2</sup>	6.3 × 10 <sup>-2</sup>	<chem>N(CH3)2CH2CH2OH</chem>
3.7 × 10 <sup>-2</sup>	3.6 × 10 <sup>-1</sup>	<chem>HN(CH3)2CH2CH2OH</chem>
1.85 × 10 <sup>-2</sup>	4.3 × 10 <sup>-2</sup>	<chem>N(CH3)2CH2CH2Cl</chem>
1.2 × 10 <sup>-1</sup>	7.6 × 10 <sup>-2</sup>	<chem>N(C2H5)3</chem> (TEA)
1.2 × 10 <sup>-2</sup>	2.0 × 10 <sup>-2</sup>	<chem>N(C2H5)2</chem>
6.7 × 10 <sup>-3</sup>	1.4 × 10 <sup>-2</sup>	<chem>N(C2H5)2</chem>
3.8 × 10 <sup>-2</sup>	9.0 × 10 <sup>-2</sup>	<chem>N(C2H5)3</chem>
5.3 × 10 <sup>-3</sup>	2.0 × 10 <sup>-2</sup>	<chem>N(CH3)2</chem>
7.7 × 10 <sup>-4</sup>	5.7 × 10 <sup>-4</sup>	<chem>c1ccccc1N(C)C</chem> (PIA)
6.3 × 10 <sup>-4</sup>	1.4 × 10 <sup>-4</sup>	<chem>c1ccc(N(C)C)cc1O</chem>
5.8 × 10 <sup>-4</sup>	1.3 × 10 <sup>-4</sup>	<chem>N(C)(C)CCCCCCCC[N+](C)(C)C</chem> (decamethonium)
3.2 × 10 <sup>-2</sup>	—	<chem>Nc1ccc[n+]1CC(CCN2C=CC=CC2)[NH+]3c4ccc[n+]4</chem>
6.0 × 10 <sup>-2</sup>	—	<chem>CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C(=O)C(CO)c3ccccc3)C2</chem> (atropine)

\* K<sub>i</sub> measures binding to free enzyme; K<sub>ai</sub> measures binding to the acylated enzyme



وجزيئات أفراد هذه المجموعة من المركبات ذات السمية العالية والمؤذية مباشرة للموت ترجع سميتها العالية لا للتنشيط العكسي الحادث ولكن ترجع لإعاقتها أو سد (Blocking) مستقبل الكولين بعدد من الخلايا العصبية المحركة مثل مركب د. تيوبوكيورارين :



Pyridine



Methylpyridinium

أما النتروجين الرباعي بالحلقات الغير مشبعة (ميثيل بيريدينيوم methyl pyridinium) فهي مشبّطات جيدة وبالرجوع لحركية التنشيط العكسي والمثبّطات العكسية والتي تدرس تجلط المثبط مع مادة التفاعل ثم قياس سرعه التفاعل حيث يرتبط المثبط مع الإنزيم الحر كما بالمعادلة التالية :



كما يمكن وأن ترتبط EA ويكون EAI ويتم التفاعل عند تركيزات عالية من مادة التفاعل وتفاعل الإضافة التالي يمكن أن يحدث إذا ما كانت مادة التفاعل إستر الكولين :





حيث ES قليله وتهمل وتعنى أن  $K_s$  تكون كبيرة جداً والتثبيط العكسي وفي وجود مادة التفاعل وتحت الظروف الثابتة (Steady state) فإن :

$$V = [v][1 + [I]/K_i] / [1 + K_m[S] + [S]/K_s + [I/K_i] + [K_m/K_s]]$$

حيث يلاحظ من المعادلة أنه عند تركيزات عالية من مادة التفاعل فإن التفاعل لتكوين (EI) قليل جداً ويهمل طالما أن تركيز الإنزيم الحر منخفض وقيمة  $[I/K_i]$  يمكن تجاهلها فإذا كانت مادة التفاعل ضعيفة مثل الفينيل أسيتات فإن معقد  $EAS$  لا يتكون كما بالجدول السابق .

وبمقارنة قيمة  $k_i$  وقيمة  $K_{ai}$  بالجدول السابق والتى تشير إلى أن الارتباط للمثبط العكسي بالإنزيم الحر غالباً ما يكون مختلف معنوياً عن الارتباط بالإنزيم المأسئل وعليه فالمثبطات غير العكسية ومواد التفاعل تتفاعل بنفس الميكانيكة ( تثبيط عكسي ) والذي يمكن أن يحدث خلال التثبيط الغير عكسي في حالة تكوين مماكن كما سبق وصفه وهنا سوف تختلف معادلة الحركية بعض الشيء عما سبق شرحه .

## ٢ - عملية التثبيط الغير عكسية : المثبطات الغير عكسية (Irreversible inhibitors)

تتفاعل جزيئات السموم الفوسفورية بنفس الآلية التى يتفاعل بها إنزيم الأسيتيل كولين استيريز مع مادة تفاعله ولكن كيميائية التفاعل تختلف لأن الإنزيم المثبط ليس متجدد (not regenerated) خلال الدقائق أو الساعات الأولى فيأخذ التفاعل وقت طويل نسبياً قبل مرحلة الحالة الثابتة وإستعادة الإنزيم حرراً من المعقد المكربم تكون غالباً أسرع من الإنزيم المفسر لدرجة تسمح للوصول للحالة الثابتة بالكربامات قبل الفوسفات ولكن نجد أن المعلومات المتحصل عليها تحت ظروف الحالة الثابتة لا تصف قوة التثبيط (Inhibitory power) والمعتمدة على المعدل الذى عنده يتكون المعقد والمثبط وعلى درجة ثباته .









ويُقاس معدل تكوين المعقد خلال الفترة الأولية من التفاعل وقبل بدء حدوث الحالة الثابتة ، أما معدل الاستعادة (Regeneration) فغالبا ما تقاس بإزالة أو تخفيف المثبط وبواسطة تعقد الأنزيم الحر مع مادة التفاعل لأجل تثبيط لاحق يقف تأثيره وهنا يقاس معدل الاستعادة غى غياب أى مثبطات لاحقة ، جدول رقم (١٢-٢) .

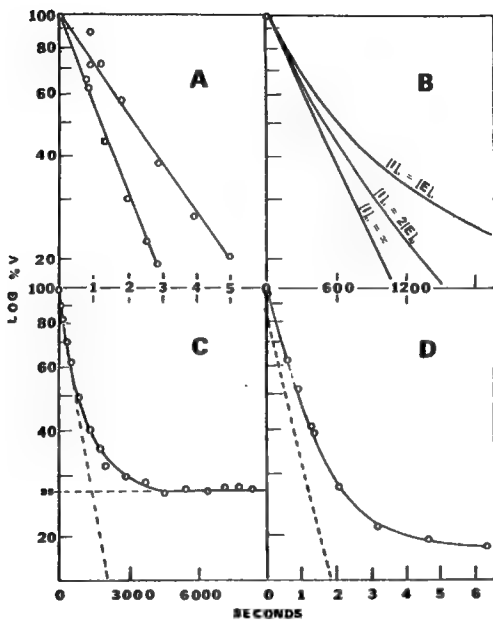
وعند تحضير المثبط مع الأنزيم فإن هناك فترة من الوقت تقاس قبل إضافة مادة التفاعل لقياس النشاط المتبقى من الأنزيم : أى قياس قيمة اللوغاريتم السالب لمعامل التثبيط ( $pI_{50}$ ) لخمسين فى المائة من النشاط الإنزيمى :

فى حالة المثبطات العكسية ليست ذات معنى وطالما مادة التفاعل والمثبط والإنزيم اضيفوا و لتقدير قيمة ( $pI_{50}$ ) لمستوى من تراكيزات المثبط المختارة والتي فى الغالب تسبب عدم التثبيط . والتراكيزات العالية والمسببة لتثبيط كلى بعد فترة تحضير مع الإنزيم ويتوقع النسبة المئوية للتثبيط فى مقابل تركيز المثبط نحصل على منحنى تكون قيمة ( $pI$ ) فيه هى القيمة التى تقطع المنحنى عند ٥٠% تثبيط وتسمى باللوغاريتم السالب للتثبيط ( $pI_{50}$ ) شكل رقم (١٢-١) .

أما ثابت المعدل ثنائى الجزيئى ( Bimolecular rate :  $k_i$  ) لمركب فوسفورى عضوى (Px) يحتوى على مجموعة مفسفرة (Phosphorylating group) تتصل بمجموعة تاركة (x) فتكون معادلة التثبيط ( معادلة تفاعل ثنائى الجزيئى بسيطة يتحكم فيها ( $K_i$ ) ) .

جدول رقم (١٢-٢): قيمة معدل ثابت الفسفرة والتفكك والتثبيط ثنائي الجزيئي لبعض المثبطات الفوسفورية والكرباماتية لمصادر إنزيم مختلفة

$i_1$ (min <sup>-1</sup> )	$K_m$ (M)	$i_2$ (M/min <sup>-1</sup> )	Temp. (°C)	Compound	Enzyme
67	$2.7 \times 10^{-4}$	$2.4 \times 10^3$	5	Malaoxon	AChE (bovine)
66	$6.2 \times 10^{-4}$	$1.1 \times 10^4$	25	Malaoxon	BuChE (human)
60.7	$1.2 \times 10^{-3}$	$3.4 \times 10^3$	25	DFP	AChE (bovine)
145	$2.6 \times 10^{-3}$	$5.5 \times 10^3$	25	DFP	BuChE (human)
5.2	$1.2 \times 10^{-3}$	$4.3 \times 10^4$	25	 (phosphatidylcholine)	AChE (bovine)
3	$1.46 \times 10^{-3}$	$2.1 \times 10^3$	5	 (phosphatidylcholine)	AChE (bovine)
0.81	$2.2 \times 10^{-3}$	$3.2 \times 10^3$	25	 (phosphatidylcholine)	
43	$3.6 \times 10^{-3}$	$1.2 \times 10^3$	25	 (phosphatidylcholine)	
157	$2.6 \times 10^{-3}$	$5.6 \times 10^3$	5	 (amiton)	AChE (bovine)
90	$1.5 \times 10^{-3}$	$5.8 \times 10^3$	5	 (amiton)	BuChE (human)
346	$1 \times 10^{-3}$	$1.6 \times 10^3$		Insecticidal carbamates  Aldicarb	AChE (human)
>20	$>5 \times 10^{-3}$	$2.2 \times 10^3$		Carbaryl	AChE (bovine)
8.8	$5 \times 10^{-3}$	$1.6 \times 10^3$		Carbaryl	AChE (housefly)
10.8	$3.3 \times 10^{-3}$	$3.3 \times 10^3$		Eserine	AChE (bovine)
46.5	$1.2 \times 10^{-3}$	$4.8 \times 10^3$		 (phosphatidylcholine)	AChE (electric)



شکل رقم (۱۲-۷): منحنيات تشييط انزيم الاسيتيل كولين استيريز •

جدول رقم (١٢-٣): مقارنة بين السموم المثبطة عكسياً والمثبطة غير عكسياً:

السموم المثبطة غير عكسياً (المباشرة: تثبيط غير تنافسي) للإيزيم Irreversible Inhibition : Direct:Non competitive)	السموم المثبطة عكسياً (الغير مباشرة: تثبيط تنافسي) للإيزيم (Reversible Inhibition: In direct: competitive)
سموم جزائيتها مستقطبة (polarized)	السموم جزائيتها غير مستقطبة (depolarized)
تؤدي لتثبيط غير تنافسي فلا يمكن الإيزيم من استعادة نشاطه مرة أخرى aging لكبر الموائمة فتزول قيمة $k_1$	تؤدي لتثبيط تنافسي وهنا يمكن الإيزيم من استعادة نشاطه recovery لضعف الموائمة فتقل قيمة $k_1$
تثبيط ٥٠% من النشاط الإيزيمي عند تركيز $10^{-10}$ - $10^{-11}$ مول	تثبيط 50% من النشاط الإيزيمي بتركيز $10^{-4}$ - $10^{-5}$ مول
جزائيتها لها أثر باقٍ طويل long lasting effect	جزائيتها لها أثر باقٍ قصير short lasting effect
الامتنان والقطر أكثر حساسية لها عن الأرتاب العضلات الحمراء أقل حساسية عن البيضاء	الامتنان والقطر أقل حساسية لها من الأرتاب العضلات الحمراء أكثر حساسية عن البيضاء
تؤدي لشلل سبارمي spasmic paralysis لا تضاد إيزيم الكولين استيريز	تؤدي لشلل ارتخالي flacid paralysis تضاد إيزيم الكولين استيريز
ينشط فعلها edrophorym وأيونات الكالسيوم	ينشط فعلها dotypocumarine ويضاد فعلها edrophorym وأيونات الكالسيوم
حيث إضافة كمية زائدة من مادة التفاعل لا تصل سرعة التحلل إلى أقصاها ولكن بزيادة المثبط تصل السرعة القصوى للصفر ويتلاقى المنحنيان في نقطتان وذلك لتأثير المثبط على التركيب التكويني للإيزيم ولا يؤثر على قيمة $K_m$ لتأثيره على السرعة القصوى فيصبح: $V_{max} = 1/V_{max}[1+1/K_i]$ $Slope = K_m/KV_{max} = [1+1/K_i]$ فتتغير المثبط هو خفض تركيز الإيزيم: $K_i = I / [V_{max}/V_i + 1]$	يتشابه المثبط التنافسي مع مادة تفاعل الإيزيم والذات يتنافس على مراكزه النشطة فلا تتأثر السرعة القصوى $V_{max}$ بوجوده وعند تواجده تقل السرعة وتزداد قيمة $1/V$ ويمد الخط على استقامته على $1/K_m$ جديدة أكبر من $1/K_m$ وبنهاية التحليل تكون قيمة $K_m$ عالية بالمثبط عن قيمة $K_m$ ويتلاقى المنحنيان في نقطة هي $V_{max}$

## كينيتيكية (حركية) تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز

ترض العالم Aldridge المعادلة التالية عند تثبيط أنزيم الأسيتيل كولين استيريز مع الوقت:



$$-d(\text{EP})/dt = [(\text{EP}) - d(\text{E.})] / dt = d(\text{E}) / dt$$

$$-d(\text{E}) / dt = \text{Ki}(\text{E.}) - (\text{EP})(\text{E.})$$

وعندما تكون :

$$(\text{E}) = (\text{E.}) - (\text{EP}) \quad \text{تنتج المعادلة التالية :}$$

$$(\text{E.}) = \text{E} + (\text{EP})$$

وبالرجوع للمعادلة الأولى ودمج الحدود شكل رقم (١٢-٣) :

$$\text{EP} = 0 \quad \text{عندما} \quad t = 0 \quad \text{صفر وعليه فإن :}$$

$$\text{EP} = \text{E.} \quad \text{عندما} \quad t = \infty$$

$$\ln (\text{E.}) / (\text{EP}) = (\text{EP}) = \text{Ki} [I] . t$$

ويمكن قلب (convert) المعادلة السابقة لصورة يمكن منها تجريبيا قياس

قيمة السرعة الابتدائية  $v_i$  وكذلك قيمة السرعة  $v$  وذلك بإحلال  $[V_i / V]$

بدلاً من  $[\text{E.} / \text{EP} - \text{EP}]$  وهو ما يحدث عندما تكون :

$$\text{E} = (\text{EP}) - \text{E.} v_i$$

$$\ln V_i / V = \text{Ki} (I) . t$$

وهنا يقارب تركيز المنشط (I) قيمة التركيز الأولى للمنشط (I.) و الذي أضيف ليكون أكثر كثيرا عن (E) و بالتالي :

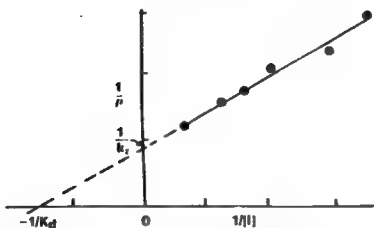
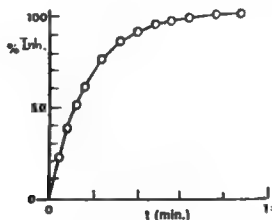
$$[I] = [E.] = [I.]$$

ولطالما أن [ I ] تبقى ثابتة فإن التفاعل يكون من الدرجة الأولى أساسا مع الأخذ في الاعتبار قيمة (E) .

ولقياس ثابت معدل التفاعل من الدرجة الأولى عند أى قيمة ثابتة من المنشط [ I ] فإن المعادلة السابقة تكتب بالصورة الخطية التالية :

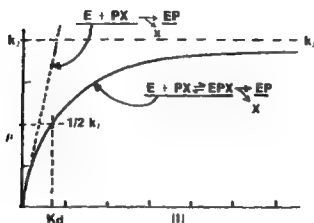
$$\ln V = -K_i [I] . t + \ln V.$$

و بتوقيع قيم  $\ln V$  مقابل  $t$  نحصل على خط مستقيم ميله  $-K_i[I]$  ويمكن منه تقدير قيمة  $K_i$  .



شكل رقم (١٢-٣) : منحني تثبيط أنزيم الكولين استيريز بمركب الباراثيون

و أى قيمة لتثبيط ٥٠ % من نشاط الإنزيم سوف تقترب من  $10 \times 10^{-4}$  مول وربما يحتمل أن يكون تركيز المثبط و لا يتم تجاهله وهنا فإن التفاعل يتبع كينيتيكية من الدرجة الثانية كما فى الشكل التالى رقم (١٢-٤)



شكل رقم (١٢-٤) : كينيتيكية تثبيط من الدرجة الثانية للإنزيم

وتكون قيمة تثبيط ٥٠ % بالمثبطات القوية تقريبا من تركيز الإنزيم تحتاج لفترة ١٥ دقيقة و التفاعل تنافسى :تثبيط تنافسى ( Competitive inhibition )

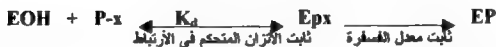
$$P = \ln V / V \cdot t = K_i [E]$$

و القيمة :  $\ln V / V \cdot t$  تعنى معنى تجريبى كقيمة ل P



## ثابت الميل و الأستلة (Affinity and Acetylation constant)

للتأثيرات الفراغية للتركيب البنائي الفراغي ( Structure configuration ) لجزيئ المثبط تأثيره على مدى إحتماله الإلتطابق لجزيئى المثبط على الموقع النشط بالإنزيم وتكون المعقد المرتبط العكسى :



ويفترض عدم تكسر (EP) ليعطى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما يمكن حدوثه فى الدقائق الخمسة الأولى من التفاعل حيث أن عملية إزالة الفسفرة ( ثابت إزالة الفسفرة  $K_3$  ) تستغرق وقت أقل من الوقت المستغرق فى ثابت الفسفرة ( $K_2$ ) حيث :

$$[E.] = [E] + [EPX] + [EP]$$

فمعدل تكوين (EP) :

$$EP = -d[EP] / dt = K_2 [EPX]$$

فالتغير فى [EPX] يمكن إيجاده من المعادلة المحددة لقيمة  $K_d$  من معادلة بقاء المادة :

$$K_i = [E] [I] / [EPX] = [E.] - [EPX] - [EP] [I] / [EPX]$$

وبحل المعادلة لقيمة [EPX] :

$$P = \ln [V. / V] / t = K_2 / 1 + K_d/[I]$$

حيث P ثابت معدل من الدرجة الأولى ولها نفس المعنى التجريبي كما بالمعادلة السابقة :  $P = \ln V/V. t L K_i$  و المبنية على التخطيط السابق .

ولتوضيح هذه المعادلة مقارنة بمعادلة ميخائيل و منتن وبإحلال  $P$  مع  $v$  و  $K_2$  مع  $V$  و  $K_h$  مع  $K_m$  و  $1$  مع  $S$  تظهر المعادلة السابقة ولها نفس تكوين معادلة ميخائيل و منتن ويمكن تحويلها لمكان خطي .  
وعند توقيع قيم  $P$  مقابل قيم  $[I]$  تظهر ممانكة لما يحدث عند توقيع قيم  $V$  مقابل قيم  $S$  وتُعطي منحنى قطع زائد قائم ( Rectangular hyperbola ) :

$$1/P = K_2 / K_h [I] + 1/K_2$$

وبتتبع القاطع  $1/K_2$  فإذا كانت قيمة  $[I]$  أقل بكثير من  $K_h$  فإنه بتوقيعها لا تعطى قواطع ولكن يظهر بدورة بنقطة الأصل على الامتداد (Extrapolation)  
وتعتمد قوة المثبط الفوسفاتي على طريقه الارتباط و سرعة فسفرة الموقع النشط و الذي ينعكس بواسطته  $K_h$  و  $K_2$  .  
و العلاقة بين  $K_h$  و  $K_2$  بالمعادلة السابقة وقيم  $K_i$  بالمعادلة يمكن إظهارها باعتبار أن  $[I]$  أكبر أو تساوى  $K_d$  وبالرجوع للمعادلة :

$$P = \ln [V. / V] / t = K_2 / 1 + K_h/[I]$$

و التي يمكن إختصارها الى :

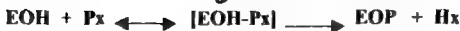
$$P = K_2/K_i [I] = K_i [I]$$

و عندما تكون  $[I]$  أقل كثيرا من  $K_h$  :

$$K_i = K_2/K_h$$

أى أن قوة التثبيط الفوسفاتي تعتمد على كل من قيمتى  $K_2$  و  $K_h$  حيث أن  $K_i$  معدل التثبيط الكلى

التثبيط في وجود مادة التفاعل والمنشط العكسي :

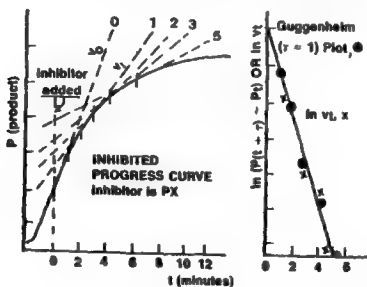


وبتطوير المعادلة السابقة :  $P = \text{Ln} [V_{\infty} / V] / t$

$$K_2 = 1 + K_d/[I] = P = K_2 / 1 + (K_d/[I]) (1 + S/K_m)$$

وهي معادلة مماثلة لوصف التثبيط التافسي النقي.

وللحصول على قيمة  $P$  يستخدم منحني تقدمي لمادة التفاعل حيث الخطوط المتكسرة هي ظل ميول منحني النمو التثبيطي التقدمي حيث يعطى السرعات  $V_1$  و  $V_2$  بالنسبة للوقت  $t_1$  و  $t_2$  بعد بدء التثبيط ويمكن تفسير المنحني باستخدام (Guggenheim plot) حيث  $P$  أقصى تركيز للناتج المتكون في الوقت  $t$ . وكما هو متوقع من توقيع المعادلتين السابقتين فإنهما يعطيان نفس الميل ولتقدير  $k_1$   $k_2$  فإن  $K_m$  يجب وأن تكون معلومة ، شكل رقم (١٢-٥).



شكل رقم (١٢-٥) : منحني التثبيط التقدمي للمنشط

## حركية إنزيم الأسيتيل كولين استيريز (Acetyl Cholinesterse kinetics)

تختلف درجة سمية أفراد السموم الفوسفورية العضوية ونشاطها المناهض للإنزيم باختلاف تركيبها الكيميائي و البنائي ، فالمركان التاليان على سبيل المثال يختلفان عن بعضهما في مجموعة ميثيل فقط بالحلقة العطرية بالوضع ميتا حيث تم تقدير الثوابت الخاصة بهما على كائنين مختلفين وهذه الثوابت المقدرة ( الجرعة القاتلة للنصف  $LD_{50}$  ) و ثابت الموائمة  $(k_a)$  و ثابت الفسفرة  $(k_p)$  و ثابت التنشيط  $(k_i)$  و سجلت النتائج و التي لوحظ منها ما يلي :

- تقارب قيمة ثابت الفسفرة بكلا المركبين على كلا الكائنين
- قيمة ثابت التنشيط للمركب على الكائن (أ) عشرة أمثال الكائن (ب) وعليه يمكن أخذ قيمة ثابت التنشيط  $(K_I)$  كمقياس على درجة التنشيط كما أوصى العالم ألدريدج (Aldridge)
- ميل المركب  $(k_a)$  لإنزيم الكائن (ب) < من ميل الكائن (أ) رغم تساوى ثابت الفسفرة تقريبا  $(K_p)$  لكل منهما أى أن زيادة السمية ترجع أساسا لدرجة الميل وهى الخطوة السابقة لعملية الفسفرة أثناء تكوين معقد الإنزيم والمنشط الفوسفورى حيث افترض العالم M ain المعادلة التالية :



ويفرض حدوث إتزان بين الإنزيم والمنشط فإن معدل التغيير فى تركيز الإنزيم المنشط  $(r) = \text{صفر}$

$$dc/dt = K_1(e - r - q) - K_1(r) - K_2(r) = c = r$$

$$K_1 = (e - q)^i = K_1(r)(1) - K_2(r) - K_2(r) = r [K_1(1) + K_1K_2]$$

حيث قيمة  $(k_2)$  أثناء الفسفرة المباشرة (القوية) تكون صغيرة جدا  
 أى أن :  $K_1 + K > K_2$

$$K_1 = (e - q)^i = r [K_1(i) + K_1]$$

$$r = K_1 (e - q)^i / K_1 (K_1 i + K_1)$$

وبقسمة البسط و المقام على  $(K_1)$  و احتمالية حالة إتزانها :

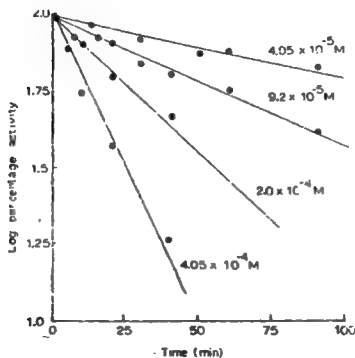
أى معدل تكوين النواتج = معدل التفاعل العكس

$$r = (e - q)^i + K_1 / K$$

ثابت الاتزان = ثابت الميل = ثابت التحلل  $K_a = ei / r = (K_1) / K_1$

$$r = (e - q)^i / i + K_a$$

$$dq/dt = K_2 (r) = K_2 (e - q)^i / i + K_a$$



شكل رقم (١٢-٦) : معدل تثبيط الأنزيم بكرات الدم الحمراء لعدة تركيزات من المركب

وعندما يكون تركيز الإنزيم المرتبط ( r ) << تركيز الإنزيم الحو ( e )  
فإن قيمة تركيز ( r ) لا تتغير كثيرا :

$$dq/dt = [K_2(i) / K_a + r] (e - q) = \text{Const.} (e - q) = \text{Const.} dt$$

وبتكامل المعادلة بين الحدين ( q<sub>1</sub>, q<sub>2</sub> ) والزمن بين ( t<sub>1</sub>, t<sub>2</sub> )

$$\text{Ln } [q_2 - e] / [q_1 - e] = \text{Const.} (t_2 - t_1)$$

إن قيمة ( e - q ) تتناسب و سرعة تفاعل الإنزيم ( V ) مع مادة تفاعله :

$$(t_1 - t_2) = \text{ثابت} = \text{Ln } V_2 / V_1$$

$$(t_1 - t_2) = \text{ثابت} = \text{Ln } V_1 - V_2$$

وبالرجوع لمعادلة Main وقسمتها على 2.3 Δlog V

$$2.3 \Delta \log V = K_2(i) \cdot \Delta / i (K_a)$$

$$I + K_a = K_2(i) \cdot \Delta / 2.3 \Delta \log V$$

وبقسمة المعادلة على K<sub>2</sub> ( i )

$$\Delta t / 2.3 \log V = K_2(i) \cdot \Delta t / 2.3 \Delta \log V$$

وهي الصورة النهائية لمعادلة Main ومنها يمكن التفريق بين ثابت الفسفرة (kp) والميل (ka) لأى مادة سامة .

فإذا حدث تفاعل بين جزيئى السم (المثبط) و جزيئى الإنزيم ووصل التفاعل لحالة إتران يعقبا حاله فسفرة فما هي قيمة (k I) التى تحصل عليها Aldndge

$$2.3 \Delta \log V = [ K_2(i) / K_a + C ] t_2 - t_1$$

وعند تساوى سرعة التفاعليين ( V<sub>1</sub> = V<sub>2</sub> ) فإن t<sub>0</sub> = صفر فإن t<sub>2</sub> = t<sub>1</sub> و V<sub>2</sub> = V<sub>1</sub>  
وبفرض أن تركيز المثبط صغير جداً عن ( K<sub>a</sub> ) فإن :

$$2.3 \Delta \log V / V = K_2 / K_a (i) (t)$$

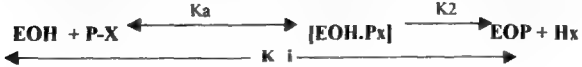
$$K_i = K_2 / K_a$$

$$2.3 \Delta \log V / V = K_i \cdot t$$

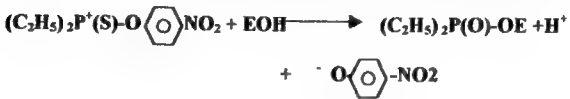
وهي معادلة ألدريدج

## العوامل المؤثرة على معدل الفسفرة:

مما سبق يتبين أن جهد التنشيط الكلى للفوسفات (Total inhibition) يقاس بواسطة ثابت التنشيط (K i) والناتج عن مدى الموائمة (الميل : Affinity : Ka) و المؤثر بدوره على ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant) .



حيث يبدأ التنشيط بهجوم إلكتروفيلى لذرة الفوسفور على هيدروكسيل حمض السرين بإنزيم الأسيتيل كولين استيريز وعليه فإن الإحتياج لفاعلية أو لمقدرة الإستبدال الإليكترونى الساحب للإلكترونات (Electron with drawing) وهو ما يعبر عنه بالتأثير الإيجائى (الحثى) السالب (-I : Inductive effect) و الذى يقوم بسحب الكثافة الإليكترونية تجاهه بعيدا عن ذرة الفوسفور بنواة جزيئى المركب فتزداد إلكتروفيلية ذرة الفوسفور أى الشحنة الموجبة جزئيا عليها وهو ما أمكن إثباته فكلما زادت قوة الإليكتروفيلية (الشحنة الموجبة) بإستبدالات ذات طبيعة ساحبة للإليكترونات (-I) وفى وضع معين بالجزيئى كلما زادت حساسية ونجاح الهجوم الإليكتروفيلى لذرة الفوسفور وهو ما عبر عنه العالميين Aldridge & Davison بحساسية ذرة الفوسفور نفسها لهجوم مجموعته الهيدروكسيل السالبة بحمض السرين أى حساسية الجزيئى للتحلل القلوى والذى أمكن التعبير عنه فيما بعد بثابت هامت (Hammett's constant :  $\sigma$ ) لقياس التأثيرات الإستبدالية للمجموعة الساحبة للإليكترونات أى المجموعة ذات التأثيرات الإليكترونية (Electronic effects) خاصة عند ما يتم إحلالها لمجموعة أروماتية تتصل بذرة فوسفور إلكتروفيليه :



وعليه فالعوامل التي قيمة معدل ثابت الفسفرة لها ( $k_2$ ) في مدى القيمة المثلى و التي بدورها تزيد صفة الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور للدرجة القصوى للإستبدال تؤدي لزيادة التثبيط والمناهضة للإنزيم :

١- الاستبدال بارا نيترو على حلقة الفينيل وعلاقته بالسمية :

بعد الإستبدال بارا نيترو بحلقه الفينيل إستبدال صاحب للإليكترونات 1 يؤدي لسحب الإليكترونات تجاهه فتزداد درجة حموضة الحلقة هذا علاوة على عامل الرنين بالحلقة في نفس الوقت تزداد درجة إلكتروفيلية ذرة الفوسفور فتتيح الهجوم الإليكتروفيلي لذرة الفوسفور على مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم فيتنفسفر (Pphosphorylated enzyme) فإدخال حلقة الفينيل نفسها بالمركب تزيد من درجة حموضة المركب وبالتالي درجة سميته ولكن يجب الأخذ في الاعتبار بأنه لا تزيد درجة حموضة الحلقة عن حد معين حتى لا يؤدي ذلك لكسرها و إنهيار المركب (Degradation) في نفس الوقت فان زيادة حموضة المركب ككل تؤدي لزيادة إلكتروفيلية ذرة الفوسفور فتزداد درجة مناهضة الجزيئي السام للإنزيم (Anti cholinesterase)

٢- مكان وضع المجموعة الساحبة وعلاقتها بالسمية :

لمكان أو وضع المجموعة الساحبة للالكترونات تأثيره على معدل الفسفرة و بالتالي على زيادة درجة سمية المركب :

فالوضع بارا : أقوى من الوضع ميتا والوضع ميتا أقوى بدورة من الوضع أورثو :

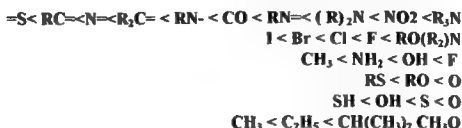
الوضع أورثو > الوضع ميتا > الوضع بارا

اتجاه انخفاض التأثير الحثي (-I) نتيجة تغير وضع المجموعة الساحبة على الحلقة

حيث يشير السهم إلى اتجاه انخفاض التأثير الحثي وهو نفسه إتجاه إنخفاض السحب الإليكتروني (الإليكتروفيلية) حول ذرة الفوسفور وهو ما يعني إتجاه إنخفاض الهجوم الأليكتروفيلي لنواة المركب على الأنزيم وهو في نفس الوقت اتجاه انخفاض المناهضة للإنزيم (الفاعلية البيولوجية : السمية) .



ومن الجدير بالذكر في هذا الصدد الإلمام بترتيب المجاميع المختلفة السالبة للإلكترونات تنازلياً كما يلي :



### ٣- التنشيط الكيميائي لذرة الفوسفور (Chemical activation) :

يعد التنشيط الكيميائي هو الصفة الأكثر أهمية لتقدير النشاط المناهض للإنزيم لأي نواة إستر فوسفوري وهو ما يقاس بكثافة توزيع الشحنة الموجبة على ذرة الفوسفور (Formal charge) والذرات المجاورة لها بثابت هامت (δ : Hammett's constant) حيث تزداد قيمة فترداد قوة التنشيط وبعلاقة خطية .  
فمركب الباراثيون (إستر فوسفو ثيونات) ضعيف المناهضة للإنزيم ولكن بتحوله للمماكن باراكسون (Paraoxon) : إستر فوسفو ثيولات (Phospho thiol ester) تزداد قوة مناهضة لزيادة الشحنة الموجبة على ذرة الفوسفور وارتفاع قيمة ثابت هامت .

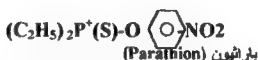
وفي نفس الوقت نجد أن حسابات المدار الجزيئي (Molecular orbital) تشير للشحنة الموجبة والملازمة لذرة الفوسفور في الباراكسون إلى سرعة تحلل عن الباراثيون وهذا التوافق بين كثافة الشحنة وقوة التنشيط والتي تتفق وآلية التنشيط النيوكليوفيلي (هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم) بالموقع النشط بمسطح الإنزيم المهاجم بذرة الفوسفور الإليكتروفيلية .

وعليه فأرتباط جزيئي السم بمجموعات من شأنها أن تؤدي لصفات إلكتروفيلية قوية مما يجعلها أكثر حساسة لهجوم نيوكليوفيلي فيصبح الجزيئي أقوى في التنشيط وهو ما ينسجم ويتماشى مع العلاقة الملحوظة بين النشاط المناهض للإنزيم وثابت هامت للاستبدال في الحلقة العطرية وهو ما توضحه النتائج في الجدول التالي رقم (١٢-٤) وعليه فالإستر ذو قيمة (Super

Delocalizability : Spn) يكون أكثر مناهضة للأنزيم لإرتباطه القوى به وذلك لإرتباط قيمة ( Spn ) مع التحلل المائي القلوى

جدول رقم (١٢-٤): قيم التنشيط وثابت هامت لمجموعة من الإستبدالات بحلقة الفينيل بمركب داي إيثيل فوسفات على الإنزيم:

المركب	ثابت هامت	لو Iso/١	المركب	ثابت هامت	لو Iso/١
بارا-نيثرو	٠,٧٨	٧,٥٩	ميثا-نيثرو	٠,٧١	٧,٣٠
بارا- $SO_2-CH_3$	٠,٧٣	٦,٦٠	ميثا-(SFS)	٠,٦١	٧,١٢
بارا-سيانو	٠,٦٣	٦,٨٩	ميثا إيثوكسي	٠,١٢	٣,٨٩
بارا-كلورو	٠,٢٣	٤,٥٢	ميثا-تريت بيوتاتين	٠,١٢-	٦,٠٥
بارا-ميركابتو	٠,٠٥-	٤,٤٨	ميثا-تراي ميثيل امين	٠,٢١-	٦,٤٠
بارا-تريت بيوتاتين	٠,٢٠-	٤,٠٠			



اتجاه زيادة ثابت هامت (  $\delta$  ) اتجاه زيادة الصفات الأليكتروفيلية اتجاه زيادة قوة المناهضة للأنزيم  
اتجاه زيادة درجة الثبات الكيميائي

ولقد لوحظ أن المعاملة المسبقة بإحدى أفراد مجموعة السيكلوداينات السامة مثل مركب الألدرين (Aldrin) ثم المعاملة بأفراد مختلفة من السموم الفوسفورية العضوية أدى لتأثير متداخل مضاد (Antagonistic interaction) وهو ما يتضح من الجدول التالي رقم (١٢-٥)

جدول رقم (١٢-٥) تأثير جرعة مفردة من الألدرين (١٦ مللج / كج ) على السمية الحادة للسموم الفوسفورية العضوية

% للموت		المركب ( مللج /كجم )
المعاملة المسبقة بالألدرين	الكونترول	
صفر	٣٥	باراثيون (٢٢)
٤٤,٤	١٠٠	باركسون (٤٠)
١٥,٤	٨٤,٦	جوناثيون (١٥)
صفر	٩٥	TEPP (١٠)
١٠	٦٦,٦	DFP (٥٠)
صفر	٥٠	EPN (٧٥)
٢٠	٦٠	TOCP (٢٠٠٠)
٧٠	٦٠	OMPA (٢٥)

وهو أيضا ما تم ايضاحه بالجدول التالي رقم (١٢-٦) و لكن لتأثير هذه المعاملة خارج الجسم ( In-vitro ) على بلازما الدم .،

جدول رقم (١٢-٦) : تأثير المعاملة بالألدرين على الارتباط في البلازما خارج الجسم وخفض سمية الباراكسون :

المعاملة	باراكسون (٥٠ ميكرو جرام/ ملل بلازما )	% للباراكسون المرتبط	% للباراكسون الحر	% للكلوتين استيريز المثبط
الكونترول	١٠٦	٨٦,٢ ± ٤,٣	١٣,٩ ± ٤,٣	٨٤,٢ ± ٥,٨
المعاملة بالألدرين	١٠٦	٩٩,٤ ± ٠,١	٠,٦ ± ١,٠	٤٠,٢ ± ٣,٤

ولقد أدت النتائج السابقة إلى دراسة وتجريب أكثر من مركب كلوريني آخر مثل مركب الـ ددت ( DDT ) و الديلدرين ( Dieldrin ) و الكلوردان (Chlorodan) على سمية الباراكسون ( المشتق التأكسدي الأكسيجيني لمركب

الباراثيون ( فوسفوثيونات ) و التي أدت لانتخفاض مستوى السمية بالباراكسون وذلك لانخفاض التثبيط الانزيمى جدول رقم (١٣-٧) :

جدول رقم (١٢-٧) : العلاقة بين الارتباط بالبلازما ( خارج الجسم ) وسمية المشتق الأوكسيجينى باراكسون فى الفئران الصغيرة  
المعاملة مسبقا بأى من المبيدات الكلورونية التالية :

المركب ( ملج / كج )	% للموت للباراكسون (٢ملج /كج)	% الحر للباراكسون فى البلازما
كونترول	٦٠	١٧,٣±١,٩
دوت (٧٥)	٤٠	٧,٤±٤,٩
بيلدرين (١٦)	٢٠	٠,٧±٠,١
كلورودان (١٥٠)	١٥	٠,٤±٠,١

٤- طول وتفرع سلسلة الألكيل و علاقتها بالسمية :  
المركبات ذات سلسلة الألكيل القصيرة الغير متفرعة تكون أكثر مناهضة للإنزيم عن السلسلة الطويلة أو المتفرعة والمماثلة لها فى نفس عدد ذرات الكربون إلا أنها فى نفس الوقت تكون أكثر ثبات :



أقوى التركيبات البنائية  
مناهضة للإنزيم جلوتاميك  
-كب- تراتمفيريز المزيل  
لمجموعة الألكيل

نوعه مناهضة متوسطة وترجع لثبات  
أيون الكربونيم (Carbonium ion)

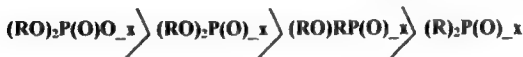
اتجاه زيادة قوة المناهضة للإنزيم الكولين استيريز



ومن التخطيط السابق يلاحظ أن اتجاه نقص طول السلسلة هو نفسه اتجاه سحب الإلكترونات عن ذرة الفوسفور هو نفسه اتجاه زيادة المناهضة للإنزيم .

#### ٥- نوعية الإستر الفوسفوري و علاقته بالسمية :

فالإستر الفوسفاتي (Phosphate ester) أكثر تنشيطا ومناهضة من الإستر الفوسفوني (Phosphonic ester) و الأخير بدوره أكثر مناهضة من الإستر الفوسفيني (Phosphinic ester) :



إستر فوسفاتي (Phosphate ester)	إستر فوسفوني (Phosphonic ester)	إستر فوسفيني (Phosphinic ester)
-----------------------------------	------------------------------------	------------------------------------

٦-أكسدة كبريت السلسلة الجانبية:كبريت الميركابيتو (M ercapto sulphur) :  
تؤدي أكسدة ذرة كبريت السلسلة الجانبية إلى تحول المركب للمشتق التأكسدي الأول: سلفوكسيد (Sulfoxide) الأكثر سمية والأقل ثباتا عن المركب الأصلي وبزيادة درجة الأكسدة يتكون المشتق التأكسدي الثاني سلفون (Sulfone) الأكثر من سابقه سمية وأقل ثباتا منه .

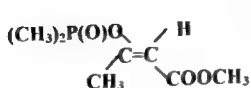
حيث تعزى الفاعلية البيولوجية :السمية : المناهضة للإنزيم بزيادة درجة الأكسدة إلى تأثير الرابطة (-S-) و تحولها إلى [-S(O)-] ثم إلى [-S(O)O-] على الترتيب وقدرتها على سحب الإلكترونات بعيدا عن ذرة الفوسفور .

#### ٨- التشابه الهندسي وأثره على معدل الفسفرة والسمية:

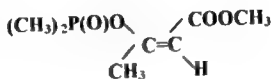
تتفاوت درجة الفاعلية البيولوجية ( درجة السمية و المناهضة للإنزيم ) باختلاف نوعية التشابه الهندسي الموجود بالمركب :

فالمشابه مضاهي (Cis) مفينفوس (cis- mevinphos) أكثر مناهضة وسمية للإنزيم عن المشابه مخالف (Trans) مفينفوس حيث تبلغ قوة تثبيطه الإنزيمى ٢٠ ضعف سمية المشابه مخالف .

وبالرّجوع للتركيب الفراغى للجزيئى بكلتا المتشابهين نجد أن المسافة بين الموقعين الموجب والسالب بالمشابه مضاهي هي ٤,٩-٤,٥ أنجستروم وهى أكثر تماثلاً بالنسبة للمسافة بين الموقعين الإستراتى و الأنيونى بالإنزيم فى حين هذه المسافة بالمشابه مخالف (Trans) تبلغ ٢,٢-٢,٤ أنجستروم

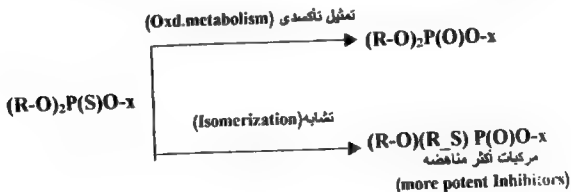


مضاهي مفينفوس  
(cis- mevinphos)



مخالف مفينفوس  
(trans- mevinphos)

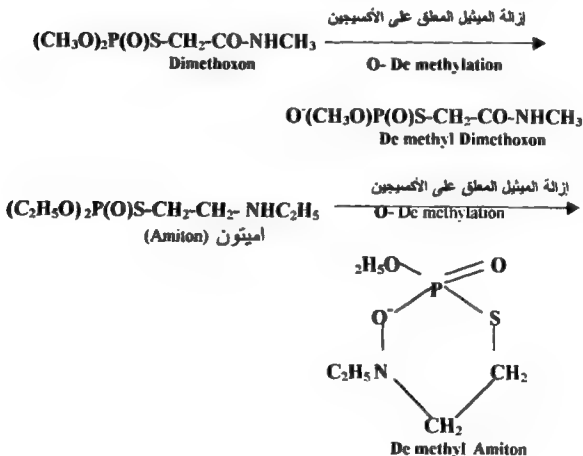
كذلك تؤدي عملية الأكسدة الخفيفة إلى حدوث عملية تشابه (Isomerization) للمشتق ثيونو فوسفات (Thiono phosphate) ذو الرابطة ذات الصفات الإلكترونية العالية و الأقوى فى درجة مناهضتها للإنزيم :



## ٩ - الأكسدة (Oxidation)

تؤدي أيضا عمليات التمثيل لتكوين مشتقات أكسجينية أخرى (Oxygen derivatives) و التي تؤدي لخفض صفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور فتضعف فاعلية المركب كمناهض للإنزيم وإفتقار الهجوم الإليكتروفيلي لذرة الفوسفور .

فبعد نزع مجموعه الميثيل المرتبطة بذرة الأكسجين ( De methylation ) تنخفض فاعلية المركب بحوالى ٦٦٥٠٠٠ مرة عن المركب الأصلي أى تنتهى مناهضة للإنزيم تقريبا (Abolish Anti cholinestrase) كذلك الحال مع مركب الأميتون (Amiton) عند إزالة الألكيل المعلق بذرة الأكسجين إنخفضت سميته إلى ١٧٩/١ عن سمية الأميتون ويرجع ذلك لتحول المركب للشكل الفراغى الحلقى الغير ملائم للإنتطابق على سطح الإنزيم :



# ١٠- التأثير الفراغى (Steric effect : Es) وعلاقته بالسمية :

تعد معايير التنشيط (Reactivity paramcters) غير كافية بمفردها للإمداد بحسابات دقيقة عن النشاط المناهض للإنزيم حيث وجد أن للتأثير الفراغى لبنائية جزيئى المركب أثر كبير على تثبيط و مناهضة الإنزيم حيث الإرتباط القوى بين التأثير الفراغى لبنائية جزيئى المركب أثر كبير على تنشيط الأنزيم حيث الإرتباط القوى بين التأثير الفراغى للجزيئ و فاعليته و بإستخدام تحليل الإتحدار لبيانات الجدول رقم (١٢-٨) والموضح بالشكل رقم (١٢-٧) :

	F	S	R
لو ١50/١ = ٣.٤٥ - ٦.٣٠٩ + ٥.٥٠٧	٠.٩٥٤	٠.٥٠٧	٦
نو ١50/١ = ١.٥٥٧ - ٥.٨٠٦ + ١.٣٨٣	٠.٤٧٩	١.٣٨٣	٥

ويتضمن ثابت التأثير الفراغى (  $\pi$  ) بكلا المعادلتين تظهر معنوية ضعيفة لتتبع نشاط هذه المركبات على الإستبدال فى الوضع بارا الأقوي مع  $\delta$  عن ميتا ، لذا يجب أخذها فى الإعتبار عند حساب نشاط مشتقات الإستبدال ميتا ( حيث  $x =$  المشتق ميتا و  $\delta =$  صفر للمشتق بارا ) :

لو ١50/١ = ١.٠٦ + Es ٢.١٩ - P ١.٤٠ x ٥٧٧	٠.٢٨٥	٠.٢٨٥	١٢
--	-------	-------	----

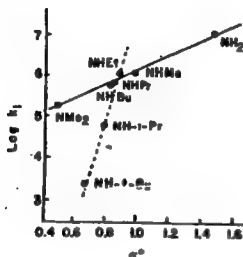
حيث تم الحصول على إرتباط قوى معنوى مع قيم (  $\delta$  -P ) أكثر من (  $\delta$  ) للإستبدال بارا وهذا متوقع طالما أن هذه المشتقات إسترات ليفنولات مستبدله ولهذا يؤخذ فى الاعتبار معيار ثابت التأثير الفراغى (Es) ومن المحتمل أيضا حجم المتشابهات ميتا إلى بارا بمعادلة واحدة لإعطاء أحسن النتائج .

ويمكن لثابت تافت (  $\sigma^+$  : Taft's constant ) للإستبدالات القطبية إعطاء إرتباط ردىء بينما كان الارتباط القوى المتحصل عليه من ( Es ) و من هنا

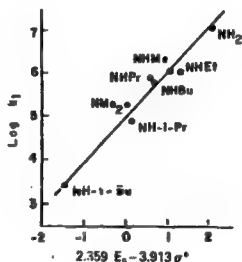


نجد أن معدل التنشيط ( المناهضة ) يعتمد على كلاً من  $\delta^+$  و  $E_s$  وباستخدامهما نحصل على ارتباط قوى .

وعليه فالنسبة لجزيئ المركب التالي  $(RO)_2P(O)x$  نجد أنه يجب وأن تكون مجاميع الكوكسي (RO) صغيرة مثل مجاميع الميثوكسي أو الإيثوكسي فزيادة طولها عن ذلك يؤدي لخفض التنشيط نتيجة انخفاض التأثير الفراغي ( $E_s$ ) فزيادة طولها فيؤدي لإنفراد إلكترونات من المجموعة (RO) تؤدي لعدم ثبات الإنزيم المفسفر .



توضح العلاقة الخطية المنحصر عليها  $\sigma^+$  للمركبين أيزو بروبيل و تيرت-بيوتيل الأقل مناهضة للإنزيم عما في حالة استخدام  $\delta^+$

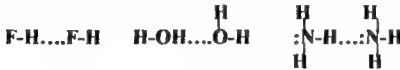


توضح العلاقة الخطية المنحصر عليها أن انخفاض النشاط المناهض للأيزو بروبيل و تيرت-بيوتيل ترجع إلى التداخل الفراغي (Steric Interference)

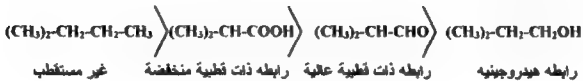
شكل رقم (١٢-٧): العلاقة بين لوغاريتم ثابت التنشيط و ثابت تافت

## ١١- قوى الارتباط الأيونية :

لقوى الارتباط الأيونية خاصة عند تفاعل مركبات الأكسيم (Oxime) النيوكليليه و التي تسارع على إستعادة نشاط الإنزيم المفسفر (المنشط) مرة أخرى (Recovery) حيث يهاجم جزيئى الأكسيم جزيئى الإنزيم المفسفر من الجانب الإستراتى المفسفر فيرتبط جزيئى الأكسيم بالمنشط الفوسفورى ويترك جزيئى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما سيأتى توضيحه بعد .



فى حين قوى الارتباط الهيدروجينية فهى قوى تجاذب خاصة بين جزيئات قطبية بها ذرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإلكترونية ومرتبطة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية السالبية (الأكسجين والنيتروجين و الهالوجين) حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة بين ذرات سالبة فى جزيئات أخرى وهذا الارتباط يمهّد ليشمل عدد كبير من الجزيئات وترتفع درجة غليان المركبات المحتوية على الرابطة الهيدروجينية بالمقارنة بمركبات أخرى لها نفس الوزن الجزيئى ولكن تفتقد وجود الرابطة الهيدروجينية :

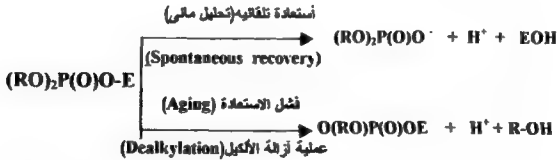


## الإستعادة التلقائية والإستعادة بالمنشطات (Spontaneous recovery & Activators regeneration)

إن قوة التنشيط و بالتالى سمية جزيئات السموم الفوسفورية العضوية وكذلك السموم الكرباماتية العضوية تعتمد على ثبات المعقد الوسطى (Acy enzyme intermediate: inter mediated complex) ومعدل تكوينه مع الأخذ فى الاعتبار أن جزيئات الإنزيم المفسفر تميل لأن تكون أكثر ثباتا عن مثيلاتها المكربمة و التى تعتمد بكليةما على طبيعة المجاميع المتصلة بالفوسفات وعلى نوع الأثرزيم .

وفترة نصف حياة الأثرزيم المفسفر ( داي ميثيل فوسفوريك كولين استيريز ) بكرات الدم الحمراء للفران ٢ ساعة و بالأزنا ٧٢ ساعة  
وفترة نصف حياة الأثرزيم المفسفر ( داي إيثيل فوسفوريك كولين استيريز ) بكرات الدم الحمراء للفران ٥ ساعة وبسرم الإنسان ٣٠ يوم  
وفترة نصف حياة الأثرزيم مونو أو داي كلور إيثيل فوسفوريك بيوتريل كولين استيريز بسرم الفران ٢٠ دقيقة وبسرم الإنسان ٣٠ يوم

وتعتمد درجة الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم على تركيز أس أيون الهيدروجين حيث تأين المجاميع ذات ثابت التأين ( pK ) هـى ٦,٩ و ٩,٨ كما يتضح فيما يلى :



وتعتمد الإستعادة التلقائية للإنزيم من فشلها (aging) على الوقت المستغرق الذى يظل فيه الإنزيم مفسفر حيث يدخل الجزيئ فى تفاعلين محتملين :

- أ- تفاعل إستعادة نشاطه مرة أخرى ( تفاعل تحلل مائي )
- ب- تفاعل فقد لإحدى أو لإثنين من مجاميع الألكيل وهنا يفشل الإنزيم فى إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث المركب المنزوع منه إحدى مجاميع الألكيل أقوى تثبيطا عن المركب المنزوع منه المجموعتين • ويتوقف معدل الفشل فى الاستعادة على :
- أ- نوعى مجاميع الألكيل
- ب- نوع الإنزيم فتبلغ فى حاله مركب : داي أيزوبروبيل فوسفوريل كولين استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤,٦ ساعة وفي حالة مركب : داي إيثيل فورسفويل استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤١ ساعة
- ج- يزيد نسبة معدل الفشل بزيادة مستوى أس أيون الهيدروجين ( p H ) المتحكم فى المجاميع المتأينه ذات قيم التأين ( pK ) ٦,٤
- د- يزيد معدل الفشل بزيادة درجة الحرارة فبارتفاعها من ٣ م° - ٢٥ م° يزداد معدل التأين عشرة مرات •

## الباب الثالث عشر

التنشيط و إستعادة نشاط الأنزيم

بالمنشطات



## التنشيط وإستعادة نشاط الإنزيم بالمنشطات

### ( Reactivation & Reactivators)

سبق وأن تكلمنا عن كيفية إستعادة الإنزيم المفسفر أو المكربم لنشاطه مرة أخرى بدون منشطات فى وسط التفاعل كذلك عرفنا أن جزيئات السموم و الملوثات الفوسفاتية ذات ثابت معدل إزالة الفسفرة (Dephosphorylation) constant بطييء نوعا ما ، فبمجرد خروج المجموعة التاركة من جزيئى المركب فإن معدل الإستعادة يتوقف على طبيعة الجزيئى والأنزيم نفسه :  
ففى حالة أنزيم الأسيتيل كولين استيريز بكرات دم الأرانب / ٣٧ °م فإن مركب :

- داي ميثيل فوسفات يترك الأنزيم حر بعد فترة نصف حياه (Half life : ٨٠ دقيقة .
- فى حين حالة داي ايثيل فوسفات يترك الأنزيم حر بعد فترة نصف حياه (Half life : ٤٠٥) قدرها ٥٠٠ دقيقة .
- داي أيسو بروبييل فلا يترك الإنزيم ويظل مثبت له
- داي ميثيل فوسفات فتترك سطح الإنزيم بعد ٢٠٠ ساعة

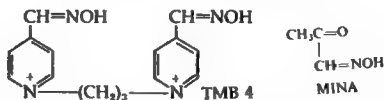
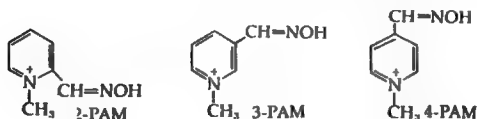
بإستخدام المواد المنشطة أمكن بكثير من الحالات إسراع خطوة إزالة الفسفرة التى يمثلها ثابت معدل التفاعل ( $K_3$ ) خارج الجسم وهى ذات طبيعة علاجية فى حالات التسمم خاصة ما إذا كان جزيئى المثبط غير مباشر حيث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز  $10^{-3}$  -  $10^{-4}$  مول وهو ما يشير لحدوث التفاعل فى إتجاه عكسى (Reversible) لحدوث تثبيط تنافسى (Competitive inhibition) وهنا تكون الفترة التى يستغرقها معدل ثابت الفسفرة ( $K_3$ ) صغيرة جدا فلا يتمكن معها جزيئى السم من تثبت نفسه جيدا أما إذا كان المثبط قوى (مباشر) ونو أثر متبقى طويل كغالبية السموم الفوسفورية العضوية وقله من السموم الكرياماتية العضوية حيث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز جزيئى  $10^{-6}$  -  $10^{-4}$  فإن التفاعل يصبح غير عكسى

(Irreversible) لحدوث تثبيط غير تنافسي (Non competitive inhibition) وهنا تكون الفترة التي يستغرقها معدل ثابت تفاعل إزالة الفسفرة ( $K_3$ ) طويلة وخلالها يتمكن جزيئي الإنزيم من تثبيط نفسه جيداً على سطح الإنزيم ولا يتمكن من إستعادة نشاطه سريعاً مما يؤدي لحدوث فشل (Aging) في إستعادة نشاطه مرة أخرى فيظل جزيئي المركب السام عالق بسطح جزيئي الإنزيم .  
والمواد المنشطة ذات طبيعة نيوكلوفيلية (Nucleophilic) تمكنها من الهجوم التنافسي على ذرة الفوسفور فتستبدل أكسجين مجموعة الهيدروكسيل لحمض السيرين بسطح الإنزيم فيترك حر وترتبط مع ذرة الفسفور ويمكن وصفها ببساطة على كونها مجموعة (R-H) حيث تتصل ذرة الهيدروجين بالمركز النيوكلوفيلي (O) وكلما كان جزيئي المنشط في صورة مجموعة أمونيوم رباعية تتصل بالمركز الأنيوني كلما كان أفضل في القيام بوظيفته :



وتعتمد فاعلية جزيئي المنشط على :

- أ- نوع المنشط فجزيئي المنشط (2-Paralidoxime : 2- PAM) أقوى ٣٠٠٠٠٠ مره قدر جزيئي المنشط (3-Paralidoxime : 3- PAM) وتبلغ قوة الأخيره ضعف المنشط (4-Paralidoxime : 4- PAM)





كذلك فمركب (TMP4) يعد أقوى منشط فتبلغ قوته ٢٢ مرة قدر (2-PAM) مع الإنزيم المفسفر داي إيثيل فوسفوريل أسيتيل كولين لوجود القطرة الداخلية المحتوية على ثلاث مجاميع ميثيلين لكنه غير آمن .  
كذلك تعد الأوكسيمات أكثر فاعلية عن الهيدروكسامات . وقد تدخل ذرات أو مجاميع مختلفة على ذرة النيتروجين في مركب (2-PAM): فتؤدي لعدة ممانكات هي :

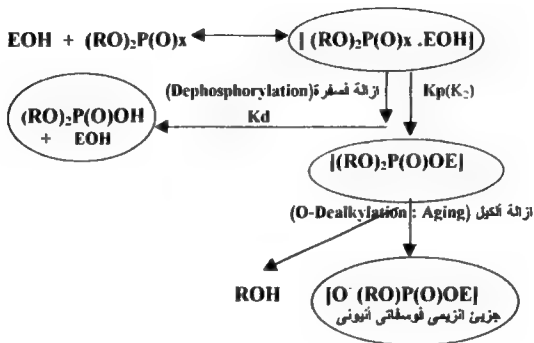
- ٢-باراليدو أكسيم أيوديد (2-Paralidoxime iodide: 2- PAM iodide)
- ٢-باراليدو أكسيم كلوريد (2-Paralidoxime chloride: 2- PAM chloride)
- ٢-باراليدو أكسيمسلفون (2-Paralidoxime sulfone: 2- PAM sulfone)
- داي أسيتيل مونوأكسيم (DiAcetyl Monoxime :DAM)
- مونو نيتروز أسيتون (Mono Nitrose Acetone : MINA)

ب- نوع المركب المثبط : فجزئى مركب داي أيزوبروبيل فوسفوريل كولين استيريز (D.I.P.Ch.E.) أكثر المركبات المثبطة صعوبة فى تنشيطه .

وتتنافس هذه المنشطات أولاً مع جزيئات المركب السام التى مازالت حرة ولم ترتبط بسطح الإنزيم فتتمنع بذلك إستمرارية زيادة نسبة جزيئاته من الارتباط ثم تتنافس بعد ذلك باقى جزيئاته على الارتباط بجزيئات السم العالقة والمثبتة على سطح الأنزيم محاولة تحرير وتخليص جزئى الإنزيم منها عن طريق قوة النيوكليوفيلية لها بذرة الأكسجين المتصلة بالنيتروجين و بالتالى يحتوى جزئى السم وتغير حوالى ٨٠% من النشاط الإنزيمى المثبط فى أقل من دقيقة . ويلاحظ أن زيادة تركيزها عن ١٠<sup>-٥</sup> مول يؤدي الزائد عن ذلك إلى تثبيط الإنزيم ومن هنا وجب الحذر عند علاج حالات التسمم بها .

وعدم شفاء الإنزيم حتى بعد استخدام المنشطات لحدوث فشل ( Aging ) لحدوث تطوير تحويلى للإنزيم المثبط وتكوين شكل لا يمكن تنشيطه وهو ما يرجع لحدوث الفسفرة لحلقة الإيمدازول القاعدية بالحمض الأمينى هسنتين بسطح الإنزيم ثم يهاجر باقى شق جزئى السم لمجموعة هيدروكسيل حمض

السرير بالمركز الإستراتي بالإنزيم ليكون صورة ثابتة لا تتحلل ولكن حديثا  
يميل التفسير إلى أن مجموعة هيدروكسيل حمض السرير المفسفر بجزيئي  
السم تزال منه مجموعة ألكيل أو تمثل ويكون الجزيئي الفوسفاتي الأنيوني  
الناتج ، شكل رقم (١٣-١) غير حساس للمنشط النيوكليو فيلي أي يتحول  
لصورة خاملة بالنسبة لجزيئي المنشط لا تسترجع (Not recovered) .



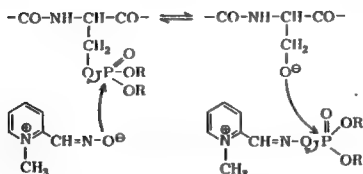
شكل رقم (١٣-١) : مسار تكوين المشتق الفوسفاتي الأنيوني الغير حساس للمنشط

حيث يعتمد ثابت معدل إزالة الفسفرة (K<sub>2</sub>) أي ثابت التثبيت على:

- الأتيزم
- المثبط

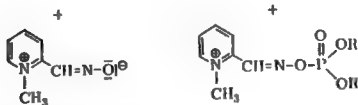
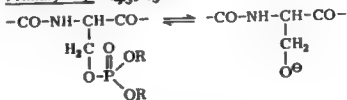
وليس على المجموعة التاركة حيث تزال قبل هذه الخطوة : أي  
الخطوة ذات الثابت (K<sub>2</sub>) وعليه فإن :

ثابت معدل التنشيط  $K_a / K_2 = (K_i)$   
 أى جهد التنشيط والمقاس بواسطته الثابت (د) يكون نتيجة الموازنة العاليه  
 (ka) و الفسفرة (Kp) .

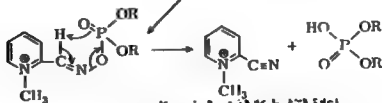


إعادة تنشيط والأكسدة  
Reactivation and re-acylation by PAM

Primary step: الخطوة الأولية



Secondary step: الخطوة الثانوية

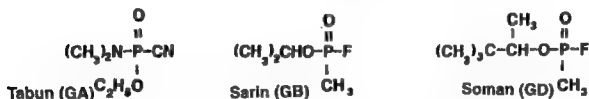


إعادة التنشيط كإزالة في الوضع بيتا  
Reactivation as  $\beta$ -elimination

شكل رقم (١٣-٢): إعادة تنشيط الإنزيم بالهيدروكسيل أمين

وطالما أن عملية الهجوم النيوكليوفيلي للمنشطات على ذرة الفوسفور لإحتوائها وتخليص الإنزيم من المثبط يتقدم التناثر الموجود نتيجة تماثل الشحنات وعليه فمعدل الفشل بجزيئى السم الفوسفاتى يعتمد بالدرجة الأولى على :

- أ- مجموعات الألكيل المعلقة بذرة الفوسفور بنواة الفوسفات  
ب- نوع الإنزيم المثبط : فجزئيات السموم الفوسفاتية تعط فشل ثابت (Instant aging) لإنزيم الأسيتيل كولين فى بوفين كرات دم البقر المثبطة بغازات الأعصاب كالسارين (Pinacolyl m phosphonyl fluoride : Sarin) ففترة نصف حياة فشله هى ٢,٣ دقيقة / ٣٧ م



وبناء على ذلك أجريت محاولات تعكس السمية فى الفقرات متضمنة قاعدتين مختلفتين هما :

- أ- إبطال و معادلة (Counter act) الزيادة من الأسيتيل كولين بواسطة أى عقار أو دواء مقاوم (Antagonist) كالأثروبين لاستعادة نشاط الإنزيم .  
ب- إستعادة نشاط وقاعية الإنزيم بواسطة (2-PAM) ( ولا توجد طريقه فعالة للحشرات فالضرر يكون فى العقد العصبية بالجهاز العصبى المركزى ذو الطبيعة الليبوفيلية فى حين المواد المنشطة و الأثروبين مواد أيونية وقابلة للتأين (Ionic or Ionizable) تنفذ وبدرجة ضعيفة جداً لدرجة إهمالها بالحشرات)  
فحقن الأثروبين يتنافس مع الأسيتيل كولين المنفرد (الحر) على المواقع النشطة بالمستقبل ( فيقاتها حرة بدون تحلل إنزيمى لتثبيط الإنزيم فتؤدى لإثارة عالية ، حيث وجودها يؤدى لإعاقة وبقاء مستقبلات الأسيتيل كولين فى صورة أيونية موصله (Ion conducting) أو فى صورة وضع مفتوح (an open configuration) فيقاوم الأثروبين الفعل المثبر للأسيتيل كولين و

يعوض إنفراد مستويات أخرى من الأسيتيل كولين نتيجة تشييط الإنزيم ( يلاحظ انه عند الحق بالأتروبيين يكون مستقبل الأتروبيين معقد ولا يفتح) شكل رقم (١٣-٣)

وهنا يجب الإشارة لوجود نوعين من مستقبلات الأسيتيل كولين :

أ- مستقبل أسيتيل كولين نيكونيني : يوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع العضلات الهيكلية

ب - مستقبل أسيتيل كولين مسكريني : ويوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع الغدد والعضلات الناعمة حيث للأتروبيين ميل عالي نحو هذا المستقبل فيسطر على الأعراض المتضمنة زيادة العاب و التكميع والبول وضيق الحدة و ربما تأثيرات مركزيه بالجهاز التنفسي والمخ والمتضمنة تنش عضلى بالعضلات الهيكلية وشلل .

و الأتروبيين ( نره نتيروجين رباعية قاعدية ثابت تفككها ٩,٣ و بالتالى فعند تركيز أس أيون هيدروجين نجد أن نصف عدد جزيئاته متأينه ، أما عند أس أيون هيدروجين يساوى ٧ نجد أن ٩٨,٨ % أى يكون معظمه متأين عند أس تركيز أيون هيدروجين فسيولوجي حيث تنفذ الصورة المتأينه ببطيء شديد للمخ ومخزون الصورة المتأينه بالدم تغير الأتزان وتعطى صورة غير متأينه أكثر وفى نهاية الأتزانات سيتساوى تركيزه بالدم مع تركيزه بالمخ وهو ما يجعل الأتروبيين فعال ضد المستقبلات المسكرنية بالجهاز العصبى المركزى و الطرفى .

ولأن تأثير (2-PAM) على جزيئات الإنزيم المثبط وليس على المستقبلات فإنه لا يمكنه التمييز بين الشبك العصبية المسكرنية و النيكوتينية فهو مركب أيونى بعكس الأتروبيين وليس له تأثير على الشبك أى أنه لكون الأتروبيين يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية المركزية و الطرفية ولأن (2-PAM) يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية و النيكوتينه فإن استخدامهما معا لعلاج التسمم يكون أفضل عما لو أستخدم أيهما بمفرده أى أن العلاج يستخدم: ترياق (Antidotes) كولوني (Cholinolytic) :لمسد المستقبلات الكولونية فى

الطرف البعد شبكى فتخلق حاجز لفعل السم عليها فتمنع تراكم الأسيتيل  
كولين المنفرد تحت تأثير فعل هذه السموم .

## الباب الرابع عشر

تمثيل السموم الفوسفورية العضوية





## تمثيل السموم و الملوثات الفوسفورية العضوية (Metabolism Of Organophosphorus Poisons & Pollutants)

يوجد فرق كبير بين الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System : CNS) والأنسجة المحيطة (Peripheral tissues) ففى آليات هدم السموم (Detoxification) فهى غاية فى الصعوبة بالمخ حيث الحاجز الدموى المخى (Blood Brain Barrier : BBB) والآليات الأكثر وقاية وحماية .

ومهما كان التخليق والإتهيار للعديد من الجزيئات الداخلية المنشأ (Endogenous) يعتمد على أنظمة إنزيمية خاصة فمن المحتمل أن تكون هذه الأنظمة أيضا تستخدم بعض جزيئات هذه السموم كمواد تفاعل كاذبة (Pseudo substrates) فعلى سبيل المثال مركب : ٢ و ٥ - تراى هيدروكسى فينيل ألانين تزال منه مجموعة الكربوكسيل بنفس الإنزيم الذى يزيل مجموعة الكربوكسيل من مركب : ٣ و ٤ - دى هيدروكسى فينيل ألانين والنتائج عنها الموصل العصبي (Neuro transmitter) وهو الدوبامين (Dopamine) ثم يمثل المركب المتكون الى ٦ - هيدروكسى دوبامين وهو سم خلوى عصبى (Neuro cytotoxine) .

وآليه إنتقال الأحماض الأمينية سوف تتقل أيضا المركب ٢ و ٥ - تراى هيدروكسى فينيل ألانين الى المخ وهو يوضح التماثل التركيبى المماكنى بين المواد الدخلية فى التفاعل والمفترضه (Putative) للسموم بالجهاز العصبى المركزى .

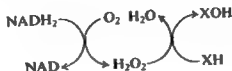
فكلا من السائل الدورانى الدم وسائل النخاع الشوكى ربما يطرح بعض السموم وهو ما سيوضح فيما بعد . كما أن السيروتوكروم ب - ٤٥٠ بالمخ يلعب دورة و الذى يخدم فى عمليات الأكسده و التى تلعب بالتالى دورها فى عمليات التخليق بالأدرينالات أو فى إزاله السمية كما بالكبد (Toxicity elimination) ولكن تعد آليه نشاطه كآليه وقائيه (Protective mechanism) محدودة .

سبق وتعرضنا للتفاعلات الأولية والثانوية ( تفاعلات التمثيل ) لهدم جزيئات السموم المختلفة بالجسم وإشتقاقها لصورة يسهل إخراجها أو

لصورة يسهل إرتباطها بمكون حيوى داخلى المنشأ من مكونات الجسم وتطرح خارج بأحدى مسارات الإفراز أو الإخراج ( البول و البراز و العرق و الغدة الدهنية ) فى مؤلف : الملوثات البيئية و السموم الديناميكية وإستجابة الجهاز الهضمى لها ، وسنتعرض هنا الى تقاعلات هامة كبرى تؤدى لتمثيل جزئى المركب السام تمثيلا هدميا ( Degradative ) أو تشييطيا ( Activative ) تبعا لتقسيم العالم أوبرين ( O.Brien ) من حيث التمثيل وعلاقته بالتأثيرات السامة .

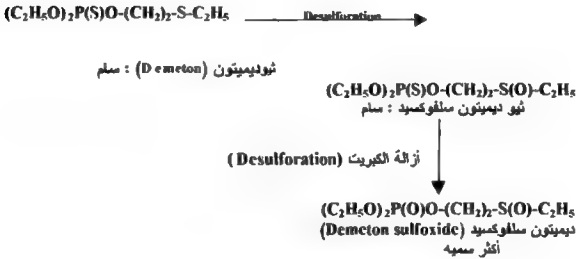
١. تمثيل تنشيطي (Activative metabolism):

فقد لوحظ ان الكلوريكرين وبتركيز  $10^{-3}$  مولر كذلك اليودوخلات المثبط للإنزيمات المحتوية على مجاميع سلفهيدريل ، بينما المركبات المحتوية على السيانيد أو الأزيد تثبط الإنزيمات المعدنية (Metallo enzymes) كذلك تعد مثبطات الكربوهيدرات التمثيلية مثل المألونات والفلور أسيتات غير فعالة في التثبيط فالتفاعل التأكسدي التثبيطي يحتاج لأكسجين غازي ونيوكلويتد مختزل ويمكن بتواجد البارادوكس (Paradox) وذلك بأفترض أنه أكسدة فوقية (Peroxidative mechanism) حيث ينفرد بوسط التفاعل فوق أكسيد الهيدروجين عند إضافة المرافق الإنزيمي نيكوتين أدنين داى نيوكليوتيد المختزل (NADH:) لمستحضر تجهيزة الكبد الميكروسومية .



## ١-١ - إزالة الكبريت (Desulfuration) :

وتحدث عليه إزالة الكبريت بجزيئي السم الفوسفوثيوني (Phospho thionic) وبملازمة نظام الميكروسومات الكبدي و التي تحتاج الى المرافق الانزيمي نيكوتين أدنين داي نيوكليوتيد فوسفات المختزل ( $\text{NADPH}_2$ ) بوسط التفاعل علاوة على أيونات المغنسيوم والنيكوتيناميد لوقف تفاعل التحليل المائي ( كذلك تقوم ميكروسومات الحشرات بنفس التفاعل ) إلى مركب الفوسفوثيول (Phosphothiolic) الأكثر سمية ويؤدي تحول الباراثيون والمثيل باراثيون والمالاتيون والديميتون من الصورة : ثيونو الى الصورة ثيولو لزيادته جهد مناهضة الأنزيم في حدود ١٠٠٠٠ مره.



حيث تبلغ سمية المركب الناتج ( ديميون سلفوكسيد ) ٦ أمثال سمية المركب الأصلي وهذا ما يحدث مع معظم أفراد السموم الفوسفورية العضوية عند تحولها من الصورة ثيونو (Thiono) الأقل سمية والأكثر ثباتا كيميائيا إلى الصورة ثيولو الأكثر سمية ومناهضة لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز والأقل ثباتا لسهولة منالها بالتحليل المائي هذا باستثناء مركب واحد فقط تنخفض مناهضه للإنزيم عند تحولة من الثيونو الى الثيولو وهو داي ميثوكسي فوسفينو ثيويل إيمينو داي ثيولين :

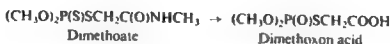


2-(Dimethoxyphosphinothiylimino)-1,3-dithiolane

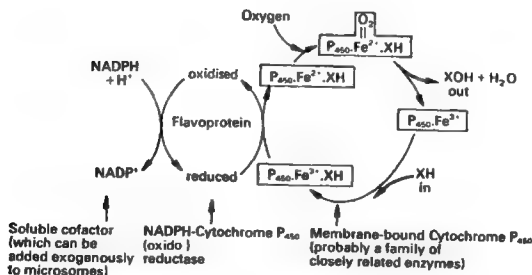
داي ميثوكسي فوسفينو ثيويل إيمينو داي ثيولين

ويلاحظ أيضا في نفس الوقت أن تحول المركب من الصورة ثيولو الى الصورة ثيونو تزداد السمية وأيضا تزداد القطبية و التي تعد صفة قيمة بالنسبة للكائن المتعرض لها فزيادة القطبية تعنى سهوله وسرعة إخراج متبقيات المركب من الجسم (Elimination) .

كذلك فقد ثبت تحول مركب داي ميثويت (Dimethoate) من خلال عملية إزالة الكبريت علاوة على حدوث أكسدة فى السلسلة الجانبية لة وتحولة لحمض داي ميثو أكسون :



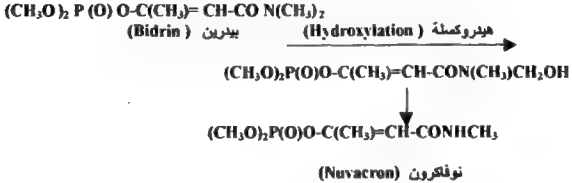
و الشكل التالي رقم (١٤-١) يوضح آلية الأكسدة الميكروسومية للمواد الغريبة :



شكل رقم (١٤-١): آلية الأكسدة الميكروسومية للمواد الغريبة

### ١-٢- الهيدروكسلة (Hydroxylation):

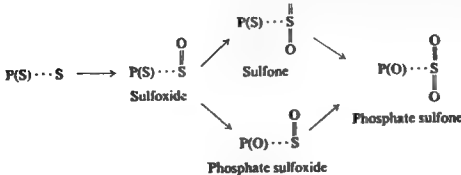
حيث تحدث عملية الهيدروكسلة لإحدى مجاميع الميثيل خاصة مع مجموعة السموم التابعة لمجموعة الفوسفو أميدان فترال مجموعة أو مجموعتي الميثيل المعلقة على ذرة النتروجين تدريجيا بتحويلها لمجموعة كحولية أولا ثم تزال كلية كما يحدث مع مركب البدرين ( Bidrin ) و مركب الداي ميثويت .



### ١-٣- أكسدة الثيو إثير : (Thioester Oxidation)

تؤدي أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Side chain) بجزيئات السموم و الملوثات البيئية وتحويلها للمشتق التأكسدي الأول سلفوكسيد (Sulfoxide) إلى إعطاء مشتقات أكثر سمية وأقل ثبات من المركب الأصلي . وبزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتحول للمشتق التأكسدي الثاني سلفون (Sulfone) الأكثر سمية :الأكثر فاعلية بيولوجية أى أكثر مناهضة للأنزيم والأقل ثبات عما سبق حيث تؤدي زيادة درجة الأكسدة إلى زيادة درجة قطبية هذه الجزيئات وسهولة منالها بعمليات التحلل المائي .

والعملية المباشرة تحدث مع مركبات الثيميت (Thimet) والسداي سيستون (Disystone) والسيستوكس (Systox) والثيوميتون (Thiometon) والنيماكوير (Nemacur) والتيراكوير (Terracur) :

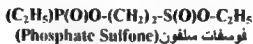




(Oxidation)

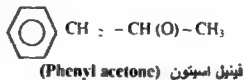
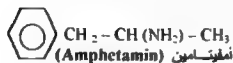


(Phosphothion Sulfoxide) فوسفوثيون سلفوكسيد



١-٤- إزالة الأمين (Deamination) :

حيث تقوم ميكروسومات الكبد بعملية إزالة مجموعة الأمين من جزيئات المركبات الكيميائية والملوثات والسموم البيئية والعقاقير الطبية :



**Deallocation)**

. (1-18)

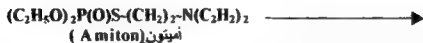


حدود نصف کمیته وحتی بضعة ساعات .



ن-ہیدروکسی میٹیل

ن-دیسیل



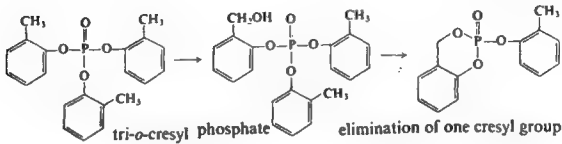
جدول رقم (١٤-١): تأثير الإستبدالات على ذرة النتروجين بمركب البدرين  
 ( Bidrin)

$\text{PI}_{50}$ للذباب	$\text{LD}_{50}$ للذباب المنزلي	$\text{PI}_{50}$ بلازما الدم	$\text{LD}_{50}$ للغراب الصغيرة	$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{P}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CO}-\text{R}$
٧,٢	٤٨	٦,٨	١٤	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$
٧,٠	١٤	٦,٥	١٨	$\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})$
٦,٨	٦	٦,٥	٨	$\text{NHCH}_3$
٦,٩	٣٠	٥,٩	١٢	$\text{NHCH}_2\text{OH}$
٦,٥	١	٥,٦	٣	$\text{NH}_2$



#### ٦-١- السيكلة: التحول للصورة الحلقية (Cyclization):

لوحظت حدوث هذه العملية بصفة خاصة في الفئران مكاملة وليست في التجهيزات الكبدية حيث لوحظ أن شرائح تجهيزات الكبد لا تزيد جهد مناهضة الأنزيم كمركب (TOCP) لتحوله لشكل حلقى و كذلك تحول مركب ميثيل داي أورثو توليل فوسفات (methyl - di - o - tolyl phosphate) إلي (methyl saligenin cyclic phosphate)



#### ٧-١- أكسدة السلسلة الجانبية (Side Chain Oxidation):

وهو ما يحدث في السلسلة الجانبية للهكسوباربيتال (Hexo barbital) حيث تتأكسد السلسلة الجانبية .

## ٢- التمثيل الهدمي (Degradative metabolism):

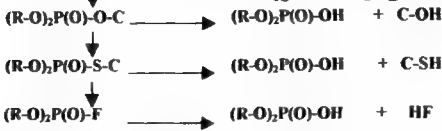
حيث يحدث الإتهيار أو التمثيل الهدمي أساسا عن طريق عملية التحليل المائي (Hydrolysis) والتي تترك مجموعة أنيونية متصلة أو لها القدرة على الاتصال (Approaching) بالفوسفور ويلاحظ أن نشاط الهدمي لهذه المجموعة في الكبد أكبر من الكلى أكبر من الطحال أكبر من الدم .  
ولقد لوحظ أن المعاملة المسبقة (Pretreated) بمركب الفينوباربيتال (Phenobarbital) للفئران العادية أدت الى خفض درجة السمية حيث تقوم مادة الفينوباربيتال بتثبيبه أنزيمات التمثيل الهدمي لهذه المركبات مباشرة في نفس الوقت تسهل وتسرع خروجها من الجسم (Elimination) وهو يتضح من الجدول التالي رقم (١٤-٢) :

جدول رقم (١٤-٢) : سمية بعض المركبات الفوسفورية العضوية للفئران  
والفئران السابق معاملتها بالفينوباربيتال ( ٥٠ ملج / كج )  
ولمدة خمسة أيام

المركب	الفئران المعاملة مسبقا بالفينوباربيتال	نسية الجرعة القاتلة للنصف في الفئران المعاملة مسبقا / كونترول
بارثيون	٢,٥	٧,٣
ميثيل بارثيون	٧,٠	٨,٠
EPN	٧,٣	٧٥,٠
سيمتوكس	١,٤	٥,٨
داي ميمستون	٢,١	١٧
جوثاثيون	٨,٧	١١,٤
دلتاثف	١٧,٢	١١٨,٤
فوسلرين	١,٢	٢,٤
ايشيون	٢٥,٩	٣٠٧,٦
تراي ثيون	١٠,١	٦٦,٥
أوميا	٢٨,٧	١٤,٥
كوريال	٧,٥	١٣,٨
سالا ثيون	٦١٩,٤	٩٤٩,٩
رونيل	٢٨٢٢,٦	٣٠٣٤,٨

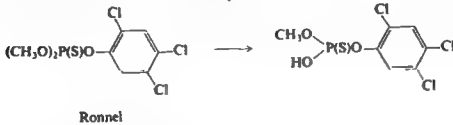
## ٢-١- أنزيمات الفوسفاتيز : Phosphatase :

وهي مجموعة من الإنزيمات تحلل إستر الفوسفور بكسر رابطة الإستر بعملية تحليل مائي لرابطة الأندريد :



• أو قد تعمل على إزالة الألكيل المعلق بذرة الأكسجين من خلال عملية تحليل مائي وتسمى بإنزيمات (Dealkylating phosphatase:

Demethylase)



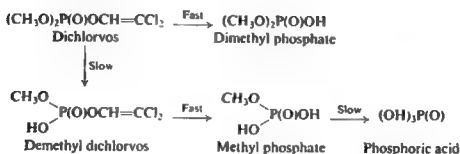
وتسهل عملية إزالة الميثيل من على ذرة الأكسجين إلى طرح المركب خارج الجسم كما يحدث في مركب الرونل عندما يتحول لديميثيل رونل يخرج مع بول الفئران ، والجدول التالي رقم (١٤-٣) يوضح النسبة المئوية للتحليل المائي بإنزيمات الفوسفاتيز بكبد الفئران ،

جدول رقم (١٤-٣): التحليل المائي بإنزيم الفوسفاتيز بالفئران وثاقبة

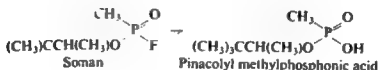
سوق الأرز

ثاقبة سوق الارز			كبد الفئران			المركب
الطبقة الطافية	ميكروسو مات	ميثوكو ندريا	الطبقة الطافية	ميكروسو مات	الميثوكو ندريا	
١٧	٢٢	٢٣	٨٤	١٧	٤٢	ميثيل باراثيون
-	-	-	٩٠	٨	٢٠	إيثيل باراثيون
١٩	١٠	٩	٨٠	٨	٤٤	سوميثيون
-	-	-	١٩	٣	١١	إيثيل سوميثيون

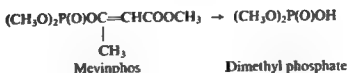
وكذلك تحدث عملية إزالة لمجموعة الميثيل بانزيمات ديميثيل فوسفاتيز  
لمركب التراي كلورفون كما بالمعادلة التالية ويتحول المركب داي كلورفوس  
بعد حدوث عملية إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئي (Rearrangement) في  
حين يتحلل في وسط مائي الى داي ميثيل فوسفوريك



كذلك يتحول غاز الأعصاب سومان (Soman) بأنسجة الفئران بإنزيم  
الفلورو فوسفاتيز للمشتق التالي :



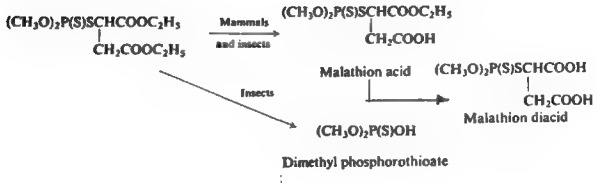
كذلك لوحظ تحول مركب الميفينوس (mevinphos) إلى المشتق داي  
ميثيل فوسفات :



## ٢-٢- إنزيم الكربوكسيليز ( Carboxylase ) :

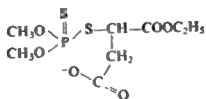
تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات بهدم (Degradation) جزيئات السموم و الملوثات البيئية المحتوية على مجموعة كربوكسى إستر (Carboxy ester) حيث يكون هو مسار هدمها الرئيسى و الاساسى .

ويلعب هذا الإنزيم دور أساسى حيث يهدم حوالى ٣٧% من المالاثيون فى الفئران (الثدييات) وكذلك الحشرات وهنا يتقاسم معه الأهمية إنزيم الفوسفاتيز ، فبعد ٣٠ دقيقة يهدم ٥٧% منه بالصرصار الأمريكى ، ٤٦% فى الصرصار الألمانى ، ٣٦% فى الذباب المنزلى ولقد وجد فى بول الثدييات ٦٣% من المالاثيون فى صورة مالاثيون مونو أسد (malathion mono acid) و ١٧% مالاثيون داي أسد (malathion di acid) فى بول البقر بينما كان ١٢% و ٤٨% على الترتيب فى الفئران بينما كان ٤٠% ، ٢١% فى الكلاب على الترتيب .



وتتضح فاعلية هذا الإنزيم كثيرا فى أنسجة الكبد و الكلى والطحال والسيرم والبروتين والأعضاء الدقيقة والعضلات ومخ الثدييات ، وهناك تفاوت فى قوة الفاعلية ولكنها لا تزداد عن عشرة أمثال ( فالفاعلية بسيرم الفئران = ١٠ أمثال الكلاب ) ، وكذلك يختلف معدل تحول المالاثيون إلى مالاكسون

بمخ الفئران الصغيرة ولكنه لا يحلل المالاكسون كذلك فمعى الحشرات نشطة فى تحليل ولكن ليس المالاكسون . كما يلاحظ أن فاعلية الأنسجة الكبدية بالفئران الصغيرة من حيث تحليلها لمركب المالاثيون كانت أكثر من الكلى و التي بدورها كانت أعلى من الرئة و الأخيرة أعلى من المخ والتي بدورها أعلى من الدم .



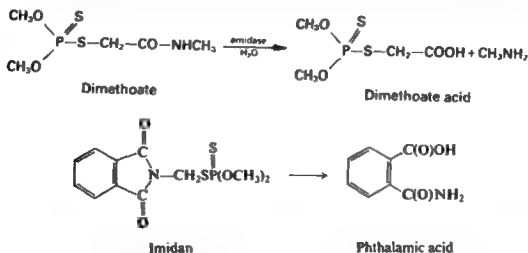
### Malathion $\beta$ -monoacid

**جدول رقم (١٤-٤):** تثبيط إنزيم الكربوكسيل استيريز الكبدى وجهد تثبيط إنزيم الكولين استيريز بواسطة مركب المالاتيون للفئران السابق معاملةها بمركب TOCP (عند ١٦-١٨ ساعة)

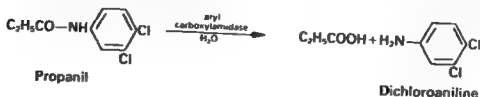
## ٢-٣- الأميديز :كاربوكسي أميديز (Amidases :Carboxy amidases)

تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات بكسر رابطة الأמיד بمجموعة الكربوكسي أميد . وتبلغ نسبة وجود هذه المجموعة من الإنزيمات بالفئران الصغيرة إلى نسبة إنزيمات الفوسفاتيز (١:١) في حين تبلغ (٢:١) في خمس أنواع حشرية تمت دراستها .  
وتتم عملية التحليل بالأميديز داخل وخارج الجسم حيث يتم التفاعل على مرحلتين :

- خطوة التحليل المائي و تتم من خلال كسر رابطة الأמיד بتحليلها مائيا في وجود إنزيم الأميديز
  - إزالة الفوسفور الحامل للنيتروجين بألية غير معلومة .
- فعلي سبيل المثال تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات في الثدييات و الحشرات بكسر رابطة الأמיד في مركبات الدايمثويت (Dimethoate) والإيميدان (Imidan) و تكون نتيجة عملية الكسر و التحليل المائي هي حمض الدايميثوتيك (Dimethoatic acid) و حمض الفثالميك (Phthalamic acid)

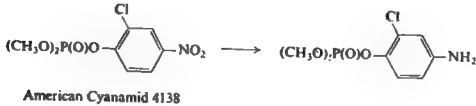


أما مجموعة إنزيمات أريل كاربوكسي أميديز فتقوم بكسر رابطة الأמיד في مركب البروبانيل (مبيد حشائش) و تحويل المركب إلى داي كلورو أنيلين:

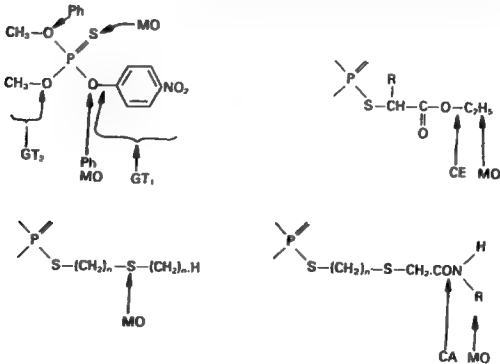


## ٢-٤ - الإنهيار الإختزالي (Reductive degradation) :

تفاعلات الإنهيار هي في العادة ناتجة من نقص حاد في الشحنة الموجبة بذرة الفوسفور بنواة جزيئ المركب . والآلية العامة الشائعة هي التحليل المائي وإنتاج أنيون (Anion) و من أمثلتها إختزال مجموعة النيترو إلى مجموعة أمين وهو ما يحدث في عصير المعدة المجتررة (Rumen Juice) كالبقر فعقب ٦ ساعات من التعاطي بالفلم لمركب الباراثيون (Parathion) بلغت نسبة الأمينو باراثيون ناتج التحول (Amino parathion) ٥٣% في عصارة المعدة ، ٤١ % في البول وكميات ضئيلة للغاية في اللز (٧%) وبالد (١%)



و يوضح الشكل التالي الإنزيمات المختلفة و التي تهاجم جزيئ السموم و الملوثات البيئية الفوسفورية العضوية المختلفة





## الباب الخامس عشر

السموم الكرباماتية العضوية  
وطريقة فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها



## السموم الكرباماتية العضوية طريقة فعلها وإستجابة الجهاز العصبي لها : Carbamates Poisons & Pollutants and Nervous System Response

تمثل مجموعة السموم الكرباماتية مجموعة كبيرة من المركبات السامة والتي تتعلق آلية فعلها السام على طبيعة تركيبها الكيميائي كعائلة إسترات لحمض الكرباميك أو حمض الثيوكرباميك أو حمض الداي ثيوكرباميك و الذى يماثل فى تركيبه الأحماض الأمينية عموما ، فلها خصائص الإسترات و الأميدات وتبعاً لذلك تتفاوت درجة سمية أفرادها وفقاً لنوعية الحمض المشتقة منه و التى تتراوح فاعليتها البيولوجية من ١ جزء فى المليون على الفئران (مركب الديكارب ) إلى ٧٠٠ جزء فى المليون للفئران عن طريق التعاطى بالفم ( Oral administration ) كما فى مركب كارباريل.

R-S-CS-NH <sub>2</sub>	R-O-CS-NH <sub>2</sub>	R-O-CO-NH <sub>2</sub>
مشتقات حمض الداي ثيوكرباميك	مشتقات حمض الثيوكرباميك	مشتقات حمض الكرباميك
Dithio carbamic acid	Thiocarbamic acid derivatives	Carbamic acid

كما تتفاوت درجة إختيارية السمية بها ( Selective toxicity ) لنوعية الحمض المشتقة منه .

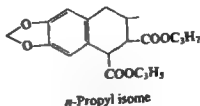
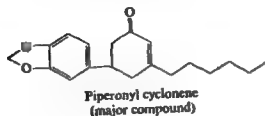
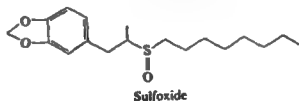
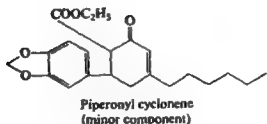
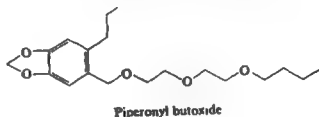
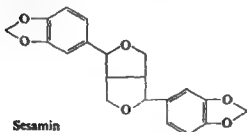
وتتميز غالبية أفراد هذه المجموعة بأنها عرضة للتحلل المائى فى الوسط القلوى و الحامضى لمشتقات غير سامة يتخلص منها الكائن الحى بسهولة ( Elimination ) فتحللها المائى يفقدها فاعليتها البيولوجية ونشاطها السام وهو ما يعتمد و يرتبط بنوعية الإرتباط على ذرة النيتروجين والإستبدال عليها خاصة إذا ما كانت معظم جزيئاتها ذات درجة ذوبان عالية فى الماء تفوق بذلك مجموعتى السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورينية و الفوسفورية (Chlorinated Hydrocarbons & Organophosphorus poisons) حيث تتراوح بين ٤٠ ٣٧٠٠ جزء فى المليون فى نفس الوقت تتميز أفراد عائلاتها الثلاث

بإنخفاض درجة ثباتها الكيميائي خاصة بارتفاع درجة الحرارة والتغلب على ذلك يتم بالاستبدال خاصة على ذرة النتروجين

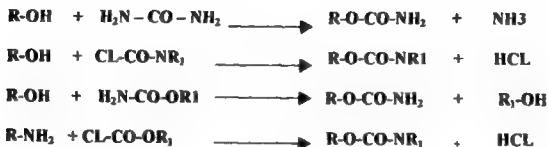
وكل أفراد عائلات هذه المجموعة مناهضات لإنزيم الأسيتيل كولين استريز (Anti cholinesterase) بالجهاز العصبي خاصة بأماكن الإتصال الكونية (Cholinergic) حيث تبلغ فترة نصف الوقت للمثبط فى عملية تثبيطه ٣٠ دقيقة فى حين تبلغ بأفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية ٤٠ - ٨٠ دقيقة وهو ما يتيح لها الفرصة فى تثبيت نفسها جيدا .

كما تتميز أفرادها بعدم تجمعها أو تراكمها حيويًا بالأنسجة خاصة الدهنية (Bioaccumulation) كما أنها لا تفرز بلبن الثدييات لصغارهن أثناء الرضاعة .

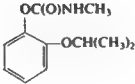
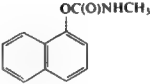
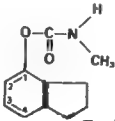
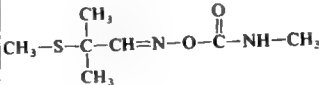
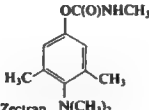
و تتهاجر أفراد هذه المجموعة حيويًا من خلال عمليات تحليل مائي إنزيمية بإنزيمات الاستيريزات (Esterases) و التى تهاجم أكسجين الإستر فى حين تهاجم إنزيمات الأميديز (Amidases) رابطة الأميد وتهاجم مجموعة إنزيمات مونو أكسجينيز (Mono oxygenase) رابطة (R - O) وتتشط هذه المجموعة من السموم فى وجود البروبيل بيوتوكسيد Propyl Butoxide و السيسامين (Sesamine) ، ن - بروبيل أيسوم (N-propyl isome) و السلفوكسيدات (Sulfoxides) .



ويتضح لنا من خلال النظر لطرق تخليقها و التي تتلخص فى تفاعلات الإضافة و التي تبدأ بالكحول المقابل ثم مصدر لحمض الكبرياميك و ذلك لتعذر الحصول عليه بمفرده سهولة إتهيارها وتفاوت درجة سميتها العصبية سواء تم تعاطيها عن طريق الفم أو الجلد حيث يعد الدخول عن طريق الفم مؤثر قوي من حيث درجة السمية عن مسار الجلد وهو ما يتضح من الجدول رقم (١٥-١) :



جدول رقم (١٥-١) : مدى الجرعات الحادة عن طريق التعاطي بالفم و  
الجلد لأفراد من مجموعة السموم الكرباماتية العضوية

الجرعة القاتلة للنصف الغرار (ملج/ج)		المركب وتركيبه	
عن طريق الجلد	عن طريق الفم		
٢٤٠٠ <	٨٣	<p>بايجون : بروبوكسر (Paygon : Propoxur)</p>  <p>Bayer 39007</p>	
٤٠٠ <	٨٥٠	<p>كارباريل (Carbaryl)</p>  <p>Carbaryl (Sevin)</p>	
٢٠٠٠ <	١٥٠	<p>أوبام (Obam)</p> 	
٣	٠,٨	<p>تيميك : ألدكارب (Temik : Aldicarb)</p> 	
١٥٠٠ ٢٥٠٠	٣٧	<p>زكتران (Zectran)</p>  <p>Zectran</p>	

## ١- أفراد عائلة مشتقات حمض ن - ألكيل (أريل) كرباميك :

N-alkyl (Aryl) Carbamic acid derivatives

وهي مجموعة من الأفراد ذات سمية عصبية لاسمسة عالية (High Contact Neuro Toxicant) علاوة على تأثيرها المعدي لذا فمعظم أفرادها تتبع مرتبة السمية I (Category of toxicity : Class I) فالجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران تتراوح بين ١٦-٢٥٠ ملليجرام / كيلو جرام من وزن الجسم بإستثناء مركب الكارباميل : سيفن والتي تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغم (LD<sub>50</sub>) هي ٢٩٧ ملج / كج من وزن الجسم .

وترتبط فاعليتها العالية بقوة جهد مناهضتها لإنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterase) بأجسام الفكريات واللافكريات ومما يصاحبه من تراكم للوسيط الكيميائي الناقل : أستيل كولين (Acetyl Chemical mediator transmittor Choline) مما يهيك الجهاز العصبي (Violate) عند وصولها لدم الحيوانات وبتراكيزات صغيرة تحدث فعل سالب (Negative action) على جهاز التكيف العصبي (Neuro humoral system) والإندوكرين ولها فعل مثبط سام على الجنين (Exhibit embryo toxic) كذلك فعل طفري (Mutagenic effect) أما التعرض لتراكيزات عالية منها فيؤدي لتكوين النيتروز أمين المسرطن (Carcinogenic nitrose amine)

ويلاحظ أن تأثيرها السام يكون سريع بهينة صدمة (Knock down) مما في حالة أفراد عائلات مجموعة السموم الفسفورية العضوية السابقة إلا أن غالبية أفرادها خاصة عند التراكيزات المنخفضة يتمكن إنزيم الأستيل كولين استيريز من إستعادة نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب التسمم ببطيء شديد وهو سبب كون عرض الشلل (Paralysis symptom) ظاهرة عكسية (Reversible Paralysis) وهو ما يعضد بأن فعلها يتعلق كثيرا بتركيبها الكيميائي كإسترات لحمض الكرباميك .

ونظرا لسمدة سمية مركبات الكربامات فقد قامت الشركة المنتجة لها بإشتقاق (Derivatization) مركبات تعرف بالمثيل كارباتات وذلك بإستبدال إحدى ذرتي الهيدروجين بمجموعة أمين وهي ذات سمية منخفضة للتحيات والإنسان وسمية عالية جدا لللافكريات المستهدفة (Target invertebrates) خاصة

مفصلات الأرجل وعلى وجه الخصوص الحشرات ، وبإستبدال ذرة الهيدروجين الثانية بتخض فاعليتها كمبيدات آفات .



كذلك تم إستنتاج مركبات ذات سمية متخصصة (Specific Slectivity) من خلال إستبدال ذرة أو ذرتي الهيدروجين المعلقة بذرة النيتروجين بمجاميع أخرى فعالة ( مثل الألكيل أو الأريل أو ثيو داي ألكيل أو أمينو ثيو أو ن - سلفونيك ) ويرجع ذلك لنوعية إختلاف مسارات تمثيلها بالتدبيبات والحشرات والنبات تبعاً لإختلاف صفاتها الطبيعية والكيميائية وهو ما يتضح من الجدول التالي رقم ( ١٥-٢ )

ويلاحظ أن تأثيرها على الحيوانات يكون كولينسى (Cholinergic effect) كالانرين (Eserine) والذى يثبط الأسيتل كولين ، بينما معظم الكربامات الحشرية تثبط الأليستيريز خارج و داخل الجسم ( In - vitro & In-vivo ) .  
وجد العالم كاسيدا Casida وآخرون أن المركبات الكرباماتية الغير متأيّنة (Unionized) لا يوجد بها إرتباط عام بين مناهضتها للإنزيم وفاعليتها كسموم حشرية و أن المركبات المناهضة للإنزيم كانت غير سامة للذباب ( بارا نتيروفينيل أيزوبروبيل كاربامات) والمركبات السامة للذباب كانت فقيرة فى مناهضتها للإنزيم ( داي ميثيل كارباميك فلوريد ) .

وربما ترجع عدم سميتها الجيدة كمناهضات للإنزيم إلى تمثيلها السريع بالجسم أما السموم الفقيرة فى مناهضتها للإنزيم ربما تكون فعالة ضد الإنزيم فى الذباب أكثر منها فى حشرة النار (Electric ecl)

والتعرض لتركيزات عالية منها يؤدى لتكوين نيتروزامين المسرطن Carcinogenic . ومتبقيات أفراد هذه المجموعة من السموم لا تتجمع حيويًا (Not- Bioaccummlated) بالدهون أو تخزن بها كما أنها لا تفرز بلين الأمهات الثديية .

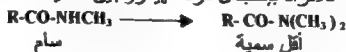
كذلك فلدرجة ذوبانها فى الماء والتي تفوق مثيلتها أفراد مجموعة السموم الفوسفورية العضوية والكورونية العضوية وتتراوح بين ٤٠-٣٧٠٠ مللج/لتر ماء ( جزء فى المليون ) وهو ما يؤثر على سلوكها البيئى .



جدول رقم (١٥-٢): السمية المتخصصة لبعض أفراد الكاربامات على الثدييات والحشرات

المركب	الجرعة القاتلة للنصف للفئران (LD <sub>50</sub> )	الجرعة القاتلة للنصف (سطحيا)	
		الذباب	نحل العسل
ميثيل كارباميت:			
أورثو أيزوبريل فينيل	٥٠٠	٩٥	٢,٨
أورثو بروبكسي فينيل	٢٥٠	٢٦	٠,٨
ميثا أيزوبريل فينيل	١٦	٩٠	١,٠
ميثا بيوتيل فينيل	٣٠	١٠٠	٠,٦
ذكتران	٦٠	٦٠	٠,٦
ميزرول	١٠٠	٢٤	١,١
كارباريل	٥٤٠	٥٠٠<	٢,٣
داي ميثيل كارباميت :			
ديميتلان	١٥٠	٣,٢	-
أيزولان	١٣	٢٥	١٣
بيرولات	٩٠	٣,٢	١٣

و تسبب أفراد هذه العائلة أيضا (عائلة مشتقات حمض الكرياميك) عند وصولها للدم فعل سالب (Negative action) على نظام (Neuro humoral system) ونظام الإندوكرين : الغدد الصماء كما أن لها فعل مقبط سام على النمو الجنيني (Embryo toxic) كذلك فعل تشوهي (Mutagenic effect) ويقلل الفعل والفاعلية البيولوجية للأفراد باستبدال ذرة الهيدروجين الثانية



وأفراد هذه العائلة ثابتة لفعل أشعة الشمس ومقاومة للتخزين بالوسط المتعادل والحامضي وتحلل بالوسط القلوي حيث تنفصل منها مجموعة الأريل وتتحول لفينولات ويتتابع التحول تصل في النهاية الى ثنائي أكسيد الكربون وأمينات بسيطة حيث تبلغ فترة بقاءها بين ١٤-٤٠ يوم ، كما تحلل مائيا بانفصال باقى الحمض  $(R-CO-NHCH_3)$  وتكوين فينولات حرة ولهذه جهد مناهض للإنزيم لكنها أقل ثبات وتحدث هيدروكسلة الحلقة وتقترن بالجلوثاثيون تمهيدا لطرحها خارج الجسم .


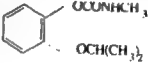
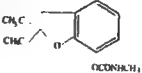
وتزداد سمية مثل هذه المواد بإضافة المواد المنشطة (Synergism) كالبرونيل بيوتوكسيد أو السيسامكس أو السيسامين ، حيث تؤدي لزيادة الفاعلية البيولوجية لأفراد هذه العائلة خاصة مع السلالات المقاومة لها .

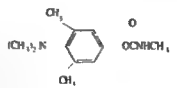
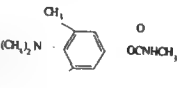
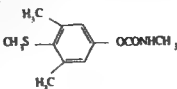
هنا يظهر تساؤل : لماذا العديد من المواد الكرباماتية مركبات ممتازة كمثبطات للإنزيم : فاعلية بيولوجية عالية بينما المركبات الكرباماتية الطبيعية كالعقاقير الدوائية ليس لها فعل سام ؟

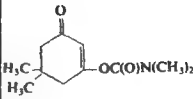
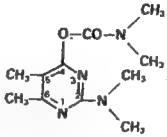

والسبب الممكن إفتراضه بدقة هو التقدم في حالة الممكثات للفوسفات العضوية المتأينة ، فالحشرات لا تستخدم الكولين استيريز فى الإتصالات العصبية العضلية فالكولين استيريز الحيوى كله مركزى ويحمى بواسطة نظام حاجزى يعوق نفاذية الجزيئات المتأينة فكل الكربامات الطبيعية متأينة (Ionized) أو مواد قابلة للتأين (Ionizable) ولهذا تأثيرها بسيط على الحشرات .

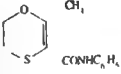

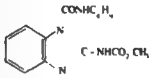
ولم يظهر إفتراض الآن بأن الكربامات يمكن وأن تسبب نزع الميلين (Demyelination) حيث لوحظ تأثير طفيف للكارباميل على نزع الميلين .  
والجدول التالى رقم (١٥-٣) يعطى فكرة عن بعض أفراد السموم من هذه العائلة وصفاتها المحدودة للسمية .

**جدول رقم (١٥-٣) : أمثلة لأفراد عائلة مشتقات حمض ن-ألكيل (أريل) كرباميك**

التركيب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الأثر المتبقي و التراكمي
<b>كارباريل : سيفين: Carbaryl</b> <b>Sevin</b> <b>1-naphthyl - N-methyl carbamate</b>  	<p>سميته منخفضة للتدبيرات و توات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالمـ ٢٩٧ ملج/كج له تأثير لأمس ومعي و مثبط غير عكسي للإزيم سميته المزمدة ضعيفة وله تأثير جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠.٠١ الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠.٢ و بالثين ٠.٠١ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٥ والخضرا ٠.١ و الثمار الموالج ٧ و البذور الزيتية ١٠ و الثمار ينوب في الماء بمعدل ٠.٠٠٤ % (٤ ملج/لتر) و ينوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي و ينتج بارا فينول و ثابت بالوسط الحامضي</p>	<p>أثره المتبقي التراكمي</p> <p>أثره المتبقي متوسط فترة نصف الحياة ٤٠ يوم /رقم هيدروجيني ١٠ و ١١ يوم /رقم هيدروجيني ١١</p>
<b>البروبكسر : البيجون : أونون Propoxure : Baygon : Undon</b> <b>Iso-propyl phenyl methyl carbamate</b>  	<p>سميته منخفضة للتدبيرات و توات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالمـ ٩٠ ملج/كج له تأثير لأمس ومعي و مثبط غير عكسي قسوي للإزيم له سمية عالية على الحياة البرية و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠.٠٢ الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠.٠٥ و بالثين ٠.٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٥ والخضرا الجذرية ٠.٥ و ثمار التفاحية ١.٣ و الثمار الحجرية ١.٣ ينوب في الماء بمعدل ١٠-٢ جزء في المليون و ينوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي و ينتج بارا فينول و ثابت بالوسط الحامضي و مقاوم بالوسط المتعادل</p>	<p>أثره المتبقي متوسط</p>
<b>فيوردان : كاربوفوران : Furdan: Carbofuran</b>  	<p>سميته منخفضة للتدبيرات و توات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالمـ ١٠ ملج/كج له تأثير لأمس ومعي و مثبط غير عكسي قسوي له سمية عالية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠.٠١ الحد المسموح به باللحوم ٠.٠٥ و بالثين ٠.٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٥ والخضرا ٠.١ و الثمار التفاحية ٠.١ و الثمار الحجرية ٠.١ و بالحبوب الزيتية و النمل ٠.١ يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقي متوسط</p>

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الأثر المتبقسي و التراكمي
<p>مكما كاربامات عكثران Mexa carbamate : Zectrane</p>  	<p>سميته منخفضة للتنبؤات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالمغم ٢٥٠ ملغم/كجم</p> <p>له تأثير لامن ومعدى و مبط عكسي للإيزيم وله تأثير جهازي</p> <p>الحد المسموح يتناوله يوميا ADI</p> <p>الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠.٠٠٥ و باللبن ٠.٠٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٠٥ و الخضراوات ٠.٠١ و بالتفاح ٠.١ و بالتفاح الحجرية ٠.١ و بالتفاح النقي ٠.١</p> <p>يذوب في الماء بمعدل --- و يذوب في المذيبات العضوية</p> <p>يتحلل في الوسط القلوي ومقاوم بالوسط المتعادل وعند إزالة مجموعة ميثيل يتكون المركب أمينو كارب : ميناسيل ( Amino carb : metacil )</p> <p>و سميته منخفضة للتنبؤات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالمغم ٥٠ ملغم/كجم</p> <p>له تأثير لامن ومعدى و مبط عكسي للإيزيم له سمية عالية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك و النحل</p>	<p>أثره المتبقسي طويل</p>
<p>ميثيو كارب ميركاتيوريون Methio carbamate : Mercaptouron : Mesuroil</p> 	<p>سميته منخفضة للتنبؤات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالمغم ١٠٠ ملغم/كجم</p> <p>له تأثير لامن ومعدى و مبط عكسي قوي للإيزيم</p> <p>له سمية عالية على الحياة البرية و النحل</p> <p>الحد المسموح يتناوله يوميا ADI هو ٠.٠٠١</p> <p>الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠.٠٠٥ و باللبن ٠.٠٠٥ و بالبيض و الدواجن ٠.٠٠٥ و الخضراوات ٠.٠٥ و بالتفاح ١.٣ و بالتفاح الحجرية ١.٣</p> <p>يذوب في الماء بقليل في الماء و يذوب في المذيبات العضوية</p> <p>يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقسي طويل</p>

المركب و تركيبه الكيميائي	مطيفر المعوية	أثره المنيفسي التراكمي
<p>ديميتان : <b>Dimetan</b></p> 	<p>سميته منخفضة للكثيوات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة الفعالة للنصف للفارن بالم ١٥٠ مللج/كج له تأثير لاس ومعدى ومثبط عكسي للإيزيم له سمية على الحياة البرية و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI الحد المسموح به ٣٠ جزء في المليون فسي يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون فسي الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي وفي وجود الأكسجين في داي إيثيل أمين</p>	<p>أثره المنيفسي متوسط</p>
<p>بريمور : برميكارب <b>Primor : Primicarb</b></p> 	<p>سميته عالية للكثيوات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة الفعالة للنصف للفارن بالم ١١ مللج/كج له تأثير لاس ومعدى ومثبط عكسي للإيزيم له سمية على الحياة البرية و النحل و المفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٢ عمل MACwz ٠,٢ الحد المسموح به بالمحوم والكين والبيض ٠,٠٥ و بالنقل والخضر الدرنية ٠,٠٥ و بالورقية ٠,١ و بالثمار التفاحية ٠,١ و بالموايح والفوا ٠,٥ يذوب في الماء بمعدل ٢٧٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>له أثر تراكمي ضعيف</p>
<p>إيزولان : Isolane</p> 	<p>سميته عالية للكثيوات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة الفعالة للنصف للفارن بالم ١١-٢٣ مللج/كج له تأثير لاس ومعدى ومثبط عكسي قوي للإيزيم له سمية على الحياة البرية والطيور و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٢٥ عمل MACwz ٠,٢٥ يذوب في الماء بمعدل ٢٧٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية</p>	

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	آثاره المتبقية و التراكبي
<p>ايتافاكس : كاربوكسيم  <b>Vitavax : Carboxim</b></p> 	<p>سميته منخفضة للتحيات و ثوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ٣٢٠ مللج/كج  له تأثير لأمس ومعدى ومثبط عكسي للاجريم  له سمية على الحياة البرية و النحل و المقترسات  الحذ المسموح بتناوله يوميا ADI هو  يذوب في الماء بمعدل ١٧٦ جزء في المليون و  يذوب في معظم المذيبات العضوية  يتحلل في الوسط القلوي</p>	<p>آثاره المتبقية متوسطة  له أثر التراكمي</p>
<p>كاربين : باربان : كلورينات  <b>Carbyne : Barban : Chlorinate</b></p> 	<p>سميته منخفضة للتحيات و ثوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ٦٠٠-١٠٠٠ مللج/كج  له تأثير لأمس ومعدى ومثبط عكسي و تأثير ملهب للجلا  له سمية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل  الحذ المسموح بتناوله يوميا ADI  يذوب في الماء بمعدل ١٥ جزء في المليون فسي  الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية  يتحلل في الوسط القلوي ماليا لتفترط بالخطوبة و الحرارة</p>	<p>آثاره المتبقية طويلة</p>
<p>بنوميل : بنلات  <b>Benomyl : Benlate</b></p> 	<p>سميته منخفضة للتحيات و ثوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ١٥٠٠٠ مللج/كج  له تأثير لأمس ومعدى ومثبط عكسي قوي  له سمية عالية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل  الحذ المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠١  يذوب في الماء بمعدل ٢,٨ جزء في المليون فسي  الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية  يتحلل في الوسط القلوي ماليا مكونا  كاربندازيم <b>Carbendazim</b></p>	<p>آثاره المتبقية طويلة</p>

## ٢- أفراد عائلة مشتقات حمض الثيوكارباميك :

(Thio carbamic acid derivatives)

مجموعة من المركبات السامة الكرباماتية لمشتقات حمض الثيوكارباميك (S-CO-N) وتعمل كسموم حشرية (Insecticides) ونيماطودية (Nematicides) وحشائش (Herbicides) كمواد مضادة للتمثيل بالحشائش (Anti metabolism) علاوة على ارتباطها بالأحماض الأمينية فتركيبها وكما سبق تمائل التركيبية العامة للأحماض الأمينية من حيث إحتواء جزيئاتها على مجموعة أمين (NH) و كربونيل (-CO-) والمتوقعة بدورها على نوعية الحمض المشتقة منه والقادران على تكوين روابط هيدروجينية مع كلا من المكونات الكهروسالبيه والكهروايجابية للبروتين وأيضا ارتباطها بالجلوكوز فتثبط النمو فتأثيرها يماثل تأثير الكوليسيسين (Colchicine) حيث تؤثر على الأعضاء المرستيمية خاصة على إنقسام الخلية (mitotic) حيث تتضطرب عمليات الإنقسام الخلوى وتزيد من عدد إنقسامات الكروموسومات وبالتالي (Polyploids) أي أن لها فعل منظم للنمو وكسر طور السكون وجفاف الثمار وعدم إثبات البذور والبراعم لتأثيرها المثبط على انقسام الخلية مسببة خلل بالانقسام الاختزالى .

كما أنها تحدث اضطراب وتثبط لعملية الفسفرة التأكسديه فتثبطها للفسفرة يحدث خلل فى عملية إقتران الطاقة :تفاعل الفسفرة التأكسديه : (Oxidative phosphorylation reaction) وإنخفاض جزيئات الأدينوسين تراه فوسفات مما يؤدى لقلب ميزان الطاقة وإضطراب التفاعلات الميتابولزميه القاعدية . وكذلك تعوق ترتيب وتعاقب أحماض الريبونيوكلليك (RNA) أى التفاعلات الميتابولزميه أيضا .

كما أن لها تأثير تثبطى على عملية التمثيل الضوئى : تثبط تفاعل هيل (Hill reaction) وتثبط عملية التنفس. كما أن لها تأثير مثبط لتمثيل البروتين وزيادة نشاط إنزيم الدياستيز والأميليز والإنفرتيز .

ويكون فعلها عن طريق الملامسة (Contact effect) فتقتل جميع الخلايا التى تصل إليها وبدون تفريق لتمائل الكيمياء الحويه لكل أنواع الخلايا حيث يتوقف التخصص هنا على مقدرة المركب على النفاذ والتخلل وهو ما يستدعى معه التغطية الشاملة أو يكون فعلها جهازى (Systemic) وهنا تدخل عن طريق مسارين :

**مسار دهني : (Liquid route) :** وهنا يكون لجزيئي المركب قابلية عالية للذوبان في الدهون فتخترق الكيوتيكل بصورة جزيئات غير متأينة محبة للدهون (Lipophilic) وهي في نفس الوقت كارهة للماء (Hydrophobic) أو في صورة أحماض أو إسترات ذات وزن جزيئي عالي أو أملاح لأحماض مع قواعد ضعيفة ولهذا تجهز في صورة مركبات قابلة للإستحلاب في الماء ليسهل إختراقها للإنسجة ذات الطبيعة الليبوبروتينية .

**مسار مائي : (Aqueous route) :** وهنا يكون لجزيئي المركب قابلية عالية للذوبان في الماء وهنا تتحرك مع المركبات الغذائية فتصعد عن طريق خلايا الخشب .

ويؤدي إرتفاع درجة الحرارة لتحلل هذه الإسترات خاصة القابلة منها للتبخر والتطاير والإسترات الأكثر تطايرا أكثر فاعلية وعليه فطبيعة التطاير والذوبان في الماء ذات أهمية كبيرة في إمتصاصها .



جدول رقم (١٥-٤) : أمثلة لأفراد عائلة مشتقات حمض الثيو كارباميك

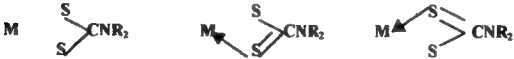
التركيب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الأثر المتبقى و التركيب
<p>تمك : أليكارب  <b>Temik : Aldicarb</b>  <b>2-methyl-2-methyl</b>  <b>thio propalo vinox</b>  <b>-N-carbamate</b></p> $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{SC}-\text{CH}=\text{NOCNHCH}_3 \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	<p>سميته عالية للتثبيات و نوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ٠.٩٢ ملج/كج له تأثير لاس ومطي ومثبط عكسي للإزيم له سمية علي الحياة البرية و النحل و المفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠.٠٠٣ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون الحد المسموح به في اللحوم واللبن ٠.٠٠١ وبالخضر ثورقية و الدرنية و الجزرية والبذور الزيتية و النفل ٠.٠٠٥ و الحبوب التجوية ٠.٠٢ ينوب بقلة في الماء و ينوب في معظم المنيبات العضوية يتحلل سريعاً في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقى متوسط</p>
<p>ميثوميل : لايت  <b>Methomyl : Lannate</b>  <b>S-methyl-N-</b>  <b>carbamoyl oxy thio</b>  <b>-carbamate</b></p> $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_3\text{S}-\text{C}=\text{NOCNHCH}_3 \end{array}$	<p>سميته عالية للتثبيات و نوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ١٧ ملج/كج له تأثير لاس ومطي ومثبط عكسي للإزيم له سمية علي الحياة البرية والطيور والنحل والمفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠.٠٠٣ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون ينوب بقلة في الماء و ينوب بمظم المنيبات العضوية يتحلل سريعاً في الوسط القلوي خاصة مع ارتفاع الحرارة و الضوء</p>	<p>أثره المتبقى قصير</p>
<p>أفادكس : ترياللات  <b>Avadex : Triallat</b>  <b>S-(2,3,3-tri chloro</b>  <b>allyl) di iso propyl</b>  <b>thio carbamate</b></p> $\begin{array}{c} \text{O} \\   \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{C}-\text{SCH}_2\text{CHCl}_2 \\   \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH} \end{array}$	<p>سميته منخفضة للتثبيات و نوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ١٢٠٠ ملج/كج له تأثير لاس ومطي ومثبط عكسي للإزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠.٠٠٨ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ثم يزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد إلى المشتق التأكسدي الثاني سلفون ينوب في الماء بمعدل ٤٠ جزء في المليون و ينوب في مظم المنيبات العضوية يتحلل سريعاً في الوسط القلوي</p>	<p>أثره المتبقى متوسط</p>

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الأثر المتبقى و التراكبي
أوردام : مولينات <b>Ordam :Molinate</b> <b>S-ethyl-N,N-hexa</b> <b>methylene thio</b> <b>carbamate</b>	سميته متوسطة للتنبؤات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغ ٥٧ مللج/كج له تأثير لامن ومثبط عكسي للإيزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠٢ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠,٠٢٥ يتأكد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون ينوب في الماء بمعدل ٨٠٠ جزء في المليون و ينوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعاً في الوسط القلوي	أثره المتبقى متوسط
فيرنام : فيرنولات <b>Vernam: Vernolate</b> <b>S-propyl di propyl</b> <b>-thio carbamate</b>	سميته منخفضة للتنبؤات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغ ١٢٠ مللج/كج له تأثير لامن ومثبط عكسي للإيزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو يتأكد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكد للمشتق التأكسدي الثاني سلفون ينوب في الماء بقله و ينوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي	أثره المتبقى قصير
بينثوكارب : ثيوبنتكارب <b>Benthiocarb</b> <b>: Thiobencarb</b> <b>S-(4-chlorobenzyl)-</b> <b>N,N-diethyl thio</b> <b>carbamate</b>  (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> N CS - Ph CH <sub>2</sub>	سميته منخفضة للتنبؤات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغ ١٢٠٠ مللج/كج له تأثير لامن ومثبط عكسي للإيزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz يتأكد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ثم يزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكد إلى المشتق التأكسدي الثاني سلفون ينوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون و ينوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعاً في الوسط القلوي	أثره المتبقى متوسط

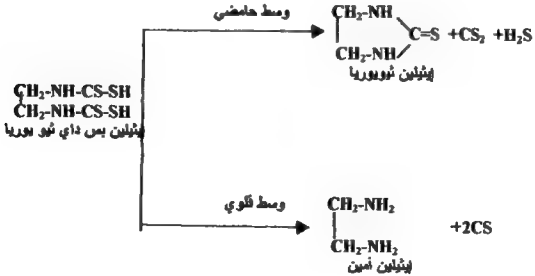
### ٣- أفراد عائلة مشتقات حمض الادي ثيوكرباميك

(Di thio carbamic acid derivatives)

وهي مجموعة من المركبات السامة الكرباماتية من مشتقات حمض الادي ثيوكرباميك وتأخذ التركيبة :  $(R-S-CS-NR')$   
وهي مواد ذات سمية منخفضة تزداد سميتها بالوسط القلوي وتحلل بالوسط الحامضي مثل أملاح الزنك والنحاس والمنجنيز كحمض الإيثيلين بس داي ثيو كارباميك والشائعة الاستخدام للوقاية من الأمراض الفطرية (Fungal diseases) بالملامسة فتوقف النمو الفطري (Genostatic action) وتوقف نشاطه الحيوي ولها فعل وقائي ، فتركيب هذه المشتقات المخلبي (Chelating agent) يجعل لها القدرة على الدخول في التفاعلات مع المعادن (Metals) بسهولة نظرا لوجود مجموعة  $(S-CS-NR')$  لوجودها بصورة قابلة للتأين :



وحمض إيثيلين بس داي ثيوكرباميك غير ثابت وينهار بسرعة في الوسط الحامضي إلى إيثيلين ثيو يوريا بينما في الوسط القلوي إلى إيثيلين أمين :





جدول رقم (١٥-٥): أمثلة لبعض أفراد عائلة مشتقات حمض داي ثيو  
كارباميك الشائعة الإستخدام

المركب و تركيبه البنائي	معايير السمية	آثاره المنبهي و التراكمي
<p>زينب : دايتان Zineb : Dithan Zink ethylene bis di thio carbamate</p> $\begin{array}{c} S \\ H_2C-NH-C-S \\ H_2C-NH-C-S \quad \cdot \cdot \cdot Zn \\ S \end{array}$	<p>سميته منخفضة للتدبيات و ذوات الدم الحار فنبغ الجرعة القليلة للنصف للفران بالغم ١٨٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ويسبب حساسية في الجلد (allergic- asthmatic) ومثبط عكسي للإيزيم و تأثير مطفر (Mutagenic) و تشوي للجنين (Embryotoxic) الحد المسموح يتناوله يوميا ADI ٠.٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠.٥ الحد المسموح به في المنتجات الغذائية ٠.٦ و الحبوب ١.٠ يذوب بالماء بمعدل ١٠ جزء في المليون و ينوب في معظم التدبيات العضوية خاصة البيريدين ينهار بالوسط الحمضي إلى CS<sub>2</sub></p>	<p>آثاره المنبهي طويل</p>
<p>فبام : ميثام Vapam : Metham : Karbation Sod. -N- methyl di thio carbamate</p> $\begin{array}{c} S \\ CH_3NH-C-SNa \end{array}$	<p>سميته متوسطة للتدبيات و ذوات الدم الحار فنبغ الجرعة القليلة للنصف للفران بالغم ٤٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومثبط عكسي للإيزيم و له سمية جلدية و عزيمة ضعيفة وله فصل ملهيب على الأغشية المخاطية . الحد المسموح يتناوله يوميا ADI ٠.٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠.٠٥ يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون و يذوب في الماء بمعدل ٧٧٧٠٠٠ جزء في المليون معظم التدبيات العضوية يتحلل وينهار مائيا إلى CH<sub>3</sub>-NCS</p>	<p>آثاره المنبهي ضعيف</p>

المركب و تركيبه البنائي	معايير السمية	آثاره المتبقية و التراكمي
ثيوكارب : لارفان Thiocarb : Larvin $N,N$ -[thio bis(methyl thio) carbonyl] bis bis dithio carbamethanimido dithioate	سميته منخفضة للتحيات و ذوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ١٦٦ ملج/كج له تأثير لامن ومثبط عكسي للإيزيم و تأثير مطفر (Mutagenic) الحد المسموح بتناوله يوميا ADI الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz يذوب بقلّة في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية	آثاره المتبقية متوسط
أنتراكل : برويونوب Antracot : Propioneb	سميته منخفضة للتحيات و ذوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ٨٥٠٠ ملج/كج له تأثير لامن ومثبط عكسي للإيزيم . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz . لا يذوب في الماء و يذوب في بعض المذيبات العضوية غير ثابت بالمحاليل القلوية و الحامضية	آثاره المتبقية ضعيف
ثيرام : فراسان Thiram : Arasan Bis-(dimethyl thio carbamoyl)disulfide	سميته منخفضة للتحيات و ذوات السدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم ٨٦٥ ملج/كج له تأثير لامن ومثبط عكسي للإيزيم و له سمية جلدية (Dermatitis) . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠٠٠٥ مستوي الأمان له في المواد الغذائية صفر يذوب في الماء بمعدل ٣٠ ملج/لتر و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل مائيا في الوسط الحامضي لكثير من القلويات كما يتأثر بالعوامل المؤكسدة إلى حمض كبريتيك و ثاني أكسيد الكبريت و يتحول بالوسط القلوي إلى تتراميثيل ثيورام داي مالايد ثم إلى داي ميثيل داي ثيو كريسفات	آثاره المتبقية طويل وله فعل تراكمي



كما تتميز هذه المشتقات بدرجة من التراكم الحيوى (Bioaccumulation) الخفية كما أن لبعض أفرادها تأثير توالدي أو تبرعمي (Blastomogenic) ويؤدى إستبدال ذرة الهيدروجين المتصلة بكبريت الحمض يعنصر معدنى كالزنك أو الحديد أو النحاس أو الزئبق أو الصوديوم تتكون مشتقات لها صفات طبيعية معينة ( تتوقف الطبع على التركيبة البنائية للجزيئى) أو بأصول عضوية (كالأمينيل والإيثيل والبرويل ..... تنتج مركبات فعالة كسموم فطرية (Fungicides) لها تأثير لأمس قوى على البكتريا كسموم بكتيرية أيضا (Bactericides) .

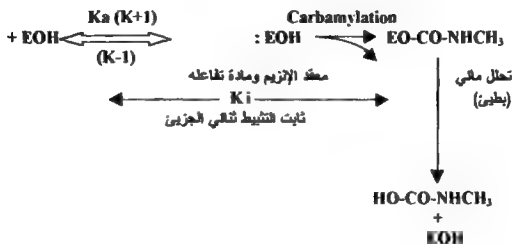
ويلاحظ أن فاعليتها البيولوجية للفطريات تختلف باختلاف التركيبة البنائية للجزيئى فتبعا لتصميم هذه التركيبة تتفاوت قتلها لنوع فطر عن آخر حيث أن بعض الفطريات تحتوى فى تركيبها على بعض الأحماض الأمينية أو المواد الضرورية للنمو تعمل كمواد مضادة لسمية هذه المركبات وقد تؤدى لهدمه ولكن وبصفة عامة فإن النشاط أو الفاعلية البيولوجية ( السمية ) لأفرادها كمشتقات لحمض الداى ثيو كرباميك تتوقف أساسا على وجودها بصورة قابلة للتأين .

### ميكانيكية (آلية) فعلها (Mechanism (Mode) of Action)

ويمكن التوقع (Anticipate) بأن النشاط التثبيطى العالى للإسترات الكرباماتية العضوية للإنزيم الأستيل كولين استيريز والذى يحدث نتيجة تداخلات هيدروفوبية (Hydrophobic Interaction) لتكوين المعقد من الإنزيم - جزيئى المثبط الكرباماتى (Enzyme Carbamate Inhibitor Complex) فهى مركبات ذات ميل ( $Affinity : K_a = K_{+1} / K_{-1}$ ) منخفض حيث أن تكوين المعقد يكون متصل :

فتحدث عملية كريمة للإنزيم (Carbamylation) بتفاعل الجزيئى وإرتباطه مع مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتى للإنزيم من خلال عملية كريمة وتكون النتيجة تكون جزيئى إنزيمى مكرىم (Carbamylation constant :  $K_c$ ) ويمثلها ثابت معدل كريمة هو (Enzyme) وعند حدوث عملية تحليل مائى بعد ذلك تحدث عملية إزالة الكريمة (Decarbamylation) بمعدل ثابت تفاعل إزالة كريمة هو ( $K_3$ ) فينفرد الإنزيم

حر مرة أخرى ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التوضيحية التالية ، شكل رقم (١٥-١) :



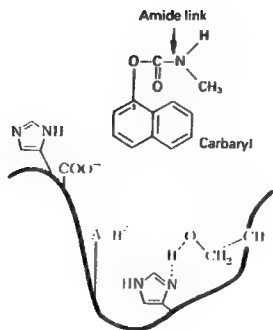
شكل رقم (١٥-١) : خطوات آلية فعل السموم الكرباماتية

وبلاحظ أن تفاعل الكريمة تفاعل عكسي (Reversible reaction) وذلك بخلاف الحال مع السموم الفوسفورية العضوية و التي كان تفاعل غسير عكسي (Irreversible reaction) وهنا يتمكن الإنزيم من إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث يكون إرتباط جزيئي السم الكرباماتي بالموقعين الإستراتيجي والأنيوني معا ( في حين يكون بالسموم و الملوثات الفوسفورية العضوية يهاجم الموقع الإستراتيجي فقط حيث يعمل الموقع الأنيوني على تحديد نوعية المواد المهاجمة وهنا يكون معدل تكوين الإنزيم المكربم (EC) ، شكل رقم (١٥-٢) .

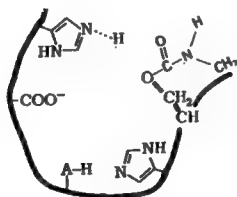
$$(EC)K_3 - (ECX)K_2 = d(EC)/dt$$

حيث أمكن اشتقاق المعادلة التوضيحية السابقة وكما اشتقت المعادلات السابقة من قبل وإن الاختلافات هنا هو الثابت  $k$  ( خطوة إزالة الامتلة :الكريمة ) وتكون المعادلة التجريبية هي :





معدن الإنزيم و المثبط الكرباماتي ( Enzyme - Carbamate Inhibitor Complex )



الإنزيم المكارم ( Carbamylated enzyme )

شكل رقم (٢-١٥) : رسم توضيحي بين خطوات تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيراز بمركب كرباماتي عضوي

$$K_3 + -\{K_2 / (I) / K_d + 1\} = V_{ss-V} / V_{ss-V} \text{ لن}$$

و لا تعتمد قيمة (Vss) على الوقت طالما وصل التفاعل للحالة الثابتة (Steady state) وهنا تكون ثابتة لأى قيمة من قيم (I) قبل الوصول للحالة الثابتة فإذا كانت (K<sub>1</sub>) أقل بكثير من (K<sub>2</sub>) فإن (Vss) سوف تكون صغيرة جدا .

وبالأخذ فى الاعتبار (V<sub>0</sub>) والقيم الخاصة ب V<sub>0</sub> والتي غالبا ما تكون أو % من V<sub>0</sub> وبفرض أن Vss : K<sub>3</sub> صغيرة جدا وتهمل فإن المعادلة السابقة تختصر للمعادلة التالية :

$$I / K_d + 1 \div K_2 = T / V \div V_0 \text{ لن } P$$

وهذه الحالة تتعلق عمليا بكل السموم الفوسفورية والكرباماتية المثبطة والتي لها قيم (K<sub>i</sub>) أكبر من ١٠<sup>-٤</sup> مول<sup>-١</sup> / دقيقة<sup>-١</sup> / ٢٥<sup>-٢</sup> م . وفى كثير من التجارب و مع الأخذ فى الاعتبار إستخدام الحالة الثابتة بحيث  $K_d \gg I$  و

$K_2 (I / K_d + 1)$  وهنا  $I / K_d + 1$  وبإستبدال K<sub>i</sub> بالمقطع K<sub>d</sub> / K<sub>i</sub> نحصل على المعادلة التالية :

$$K_3 + K_i (I) t - = V_{ss-V} / V_{ss-V} \text{ لن } Y$$

$$K_3 + K_i [I] - = y/t : \text{ حيث } Y$$

وبتوقيع قيم y / t مقابل [I] نحصل على خط مستقيم ، ميله = -K<sub>i</sub>

وقاطعة هو K<sub>3</sub>

وهذه المعادلة تعطى K<sub>3</sub> , K<sub>i</sub> حيث تقدير قيمة K<sub>3</sub> بتخفيف المثبط ثم يقاس معدل الإسترجاع:

$$[EC]K_3 = d(EC)/dt = (\text{Regeneration})$$

$$\text{إذن } tK_3 = 1 - V - V_0 / V_0$$

حيث : V<sub>0</sub> هى السرعة قبل التثبيط

: V<sub>0</sub> هى السرعة عند بداية الإسترجاع

: V<sub>0</sub> هى السرعة عند الإسترجاع فى اللحظة (١)

وبتوقع قيم لن ( $\dot{V}_1 - V_1 / \dot{V}_2 - V_2$ ) مقابل الزمن (1) تحصل على خط مستقيم ميله  $-K_3$  وعند هذه الحالة الثابتة تكون  $(d/EC) = d$  صفر

$$[EC]K_3 = [ECX] K_2$$

$$K_2/K_3 + (K_2/K_3) (I/Kd) = V_{ss} / V_{ss} - V_0$$

وبتوقع قيم  $V_{ss}$  مقابل  $(V_{ss} - V_0) / I$  نحصل على خط مستقيم والقاطع  $I / I_1$  الذى يعطى  $(Kd / I_1)$

ولإستخدام المعادلة السابقة بالتجارب فإن قيمة  $I_1$  يجب وأن يقل  $(Kd)$  ومعدل  $K_2/K_3$  ولا يجب وأن يكون صغير للغاية وهذه الظروف تكون مناسبة للعديد من المثبطات .

ومعدل تحليل السموم الكيراماتية غير مرتبط بقيمة التثبيط ( $I_{50}$ ) رغم كونها تتميز بثبات على ونشاط متبقى لكنها عكسية من حيث تفاعلها وتثبيطها لجزيئى الإنزيم الذى يتمكن من فك الارتباط مرة أخرى وإستعادة نشاطه بدرجة أكبر وأسرع عما بالسموم الفوسفورية العضوية حيث تستمر فترة نصف العمر بها عدة دقائق بينما بالسموم الفوسفورية تصل لعدة أيام .

كذلك فإن ثابت معدل إزالة الكريمة (Decarbamylation) يستغرق وقت قصير ( دقائق ) علاوة على أن درجة الموائمة أو الميل ليست كبيرة حيث تتوقف فقط على النواة الكيراماتية وليس على الجزء الإضافى (Rest part) كما بالسموم الفوسفورية العضوية .

وهناك آراء تشير لعدم حدوث عملية كريمة للإنزيم أى أن التثبيط لا يعتمد على وجود إنزيم مركب وعملية التثبيط ما هى إلا تكوين معقد بين الإنزيم والمثبط لإرتباطها بروابط إلكتروستاتيكية وقوى فان در فالس وبالتالي فهو تثبيط عكسى تنافسى يعتمد على المعقد المتكون لذا يتحلل المثبط بسرعة عالية وكلما زاد التركيز زادت السمية .

وتعد قيمة الميل ( $K_a$ ) هى القوة الأولى لتقدير جهد التثبيط للإسترات الكيراماتية وطالما أن خطوة الكريمة ( $K_c$ ) تعتمد لحد كبير على الموائمة فإن عملية الكريمة تحدث بثابت معدل أسرع من المركبات ذات الموائمة المنخفضة ( $K_a$ ) للإنزيم .

ويلاحظ أن قيمة ثابت معدل الفسفرة ( $K_2$ ) مع السموم الفوسفورية متوسطة السرعة ( $30$  دقيقة) أما قيمة ثابت معدل إزالة الفسفرة ( $K_3$ ) فهى بطيئة لأبعد حد وبالتبعية يتراكم الإنزيم المفسفر (EOP) وقيم  $K_1$  ,  $K_2$  ,  $K_3$  تكون تحت المستويات العادية العملية فإن المعقد للإنزيم والمثبط ( $EOHP_x$ ) لن يكون موجود .

أما بالنسبة للسموم الكرياماتية فإن ثابت الكريمة ( $K_2$ ) أكثر بطيء من السموم الفوسفورية (١/دقيقة) بالطبع فيبلغ ( $0.05$  / د) وأيضاً ثابت الموازنة ( $K_a$ ) بطيء وهذه القيم تؤدي لوجود مستويات قليلة من المعقد ( $EOH.Cx$ ) ومستويات عالية من الإنزيم المكربم ( $EOC$ ) تحت الظروف العملية ولكن أيضاً إذا كان واحد منهم في أى مرحلة من مراحل التفاعل زال المثبط (ولیکن بالدياليسيس) أو بالتخفيف العالي أو بالإمرار على السيفادكس فإن الإنزيم يستعيد نشاطه بانعكاس المعقد أو جزء منه وفي جزء آخر بواسطة إزالة الكريمة ( $K_1$ ) والتي تساوى كما سبق ( $0.05$  / د) وعليه يمكن حساب فترة نصف الحياة للكريمة وهي ٤٠ دقيقة حتى يتكربم كل الإنزيم وعليه يستعيد نشاطه في عدة ساعات بالدياليسيس وعليه :

أ- من الطبيعي أن نجد أن بعض جزيئات من الإنزيم المثبط في صورة ( $EOH - Cx$ ) العكسية وبعض جزيئات الأنزيم المكربم تكون في صورة ( $EOC$ ) ولكونه يوجد في صورة عكسية فإن تقدير التثبيط سوف يعتمد على تركيز المادة الأساسية للتفاعل المستخدمة في التقدير وميلها للإنزيم فإذا استخدمت مادة التفاعل لها ميل هائل كالأستيل كولين عند تركيز لحظي عالي  $10^{-2}$  مولر فإنه يمكن وأن تستعيد كل جزيئات الإنزيم في المعقد المثبط ( $EOH.Cx$ ) وعليه ينعكس التثبيط وذلك راجع إلى جزيئات ( $EOC$ ) أما إذا استخدمت تركيزات منخفضة  $10^{-6}$  مولر من مادة تفاعل ذات ميل عالي مثل خلاص إندوفينيل فإن كل الجزيئات المركبة ( $EOC$ ) وكثير من جزيئات معقد الإنزيم والمثبط سوف تتورع للتثبيط الملاحظ .

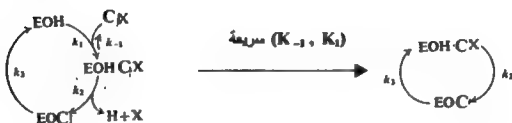
ومن خلال هذه المناقشة يجب التذكر بأن الإنزيم المكربم يتميز عن الصورة المنعكسة ( $EOH.Cx$ ) حيث أن الإنزيم المكربم ( $EOC$ ) لا يحدث لها إزالة بالتحلل المائي ليعطي زيادة في الإنزيم الأساسي ، ولذا فلا إنزيم المكربم (تفاعل المركبة) يظهر على أنه عكسي من وجهة النظر الإنزيمية و طالما أنه غير عكسي من وجهة النظر هذه فإنه يكسر في هذه الخطوة .

ب- وبالرغم من أن السموم الكرياماتية تشارك مع المثبطات العكسية لحساسية الدياليسيس وأن تركيز مادة التفاعل المستخدم فإن الاختلاف

هنا يكون في كون التفاعل مع الكربامات متطور وينمو مع الوقت وهذه الطبيعة المتطورة مقيدة بعاملين :

- تكوين الإنزيم المكربم (EOC) والذي يشير لإعتمادة على الوقت فإذا استخدم تركيز منخفض من مادة التفاعل الأساسية فلان وجود المعقد (EOH.Cx) يمكن تتبعه فهذا المعقد العكسي المتكون وغالبا لحظى يعنى أن  $(K_1)$  تكون سريعة لدرجة عدم إمكانية قياسها بينما  $(K_{-1})$  يمكن قياسها.
- لأن قياس قابيت معدل التثبيط الكلى  $(K_2)$  نادر ما يواجهه بسبب عاملين حيث لحظة إضافة مادة التفاعل تعالج بواقعية إعاقلة تكوين المعقد (EOH.Cx) المتكون فيبدأ الإنزيم في الإستعادة بإزالة الكربمة وفي حالة إزالة الكربمة  $(K_1)$  التى فترة نصف حياتها ٤٠ دقيقة فإنه فى خمس دقائق فإن ٩٠% من الإنزيم المكربم تزال كربمته .

ت- والعامل الثاني هي خطوة الكربمة الكلية لا تحدث من الوجهة العملية ولشرح هذه النقطة سوف نعتبر الحالة التى تكون عندها تركيز المثبط أكثر تركيزا (١٠٠ مرة) عند  $(K_a)$  وعليه فبمجرد حدوث إزالة الكربمة فإن الإنزيم (EOH) ينتج ونحصل على تفاعل حلقي وتحت هذه الظروف المفروضة فإن  $(K_{-1}, K_1)$  تكون سريعة لدرجة يهمل معها الإنزيم (EOH) ويصبح هذا النظام مستقر (Settler down) كما بالشكل التالى رقم (١٥-٣).



شكل رقم (١٥-٣) : نظام ثوابت آلية الكربمة

وعند تساوى المعدلات الحقيقية

$$K_3 = K_2$$

$$(EOC) K_3 = K_2 (EOH \cdot Cx)$$

$$(K_3) 20 = (K_2)$$

وعمليا وجد أن

وعليه فالحالة الثابتة يصل إليها عندما تكون :

$$(EOH \cdot Cx) 20 = (EOC)$$

وهذا هو ما يكون عند حوالي ٩٥% من الإنزيم المكربم و ٥% من الإنزيم في صورة عكسية وعليه فالبرغم من أن الفوسفات العضوية تثبط الإنزيم بالكامل لأن  $(K_3)$  تكون أكثر بطيء . والتثبيط الكيراماتى والمقاس بطريقة تركيز مادة التفاعل الأساسية العالية لدرجة أن معقد الإنزيم و مادة تفاعله  $(EOH - Cx)$  تتعكس و لا يكمل سيرة وليس من الصحيح قول ذلك فهذا الموقف يمثل أتران بين المثبيط والإنزيم ويمثل حالة أتران ثابتة أصلية لأن الكيرامات تخزن تتدرجيا وإذا كان التفاعل يشجع ليستمر أطول فإن كل الكيرامات سوف تخرب وتغرق كل جزيئات الإنزيم .

وبتحليل الإنحدار لمجموعة إستبدالات مركب فينيل ميثيل كيرامات ثم الحصول على المعادلة التالية للنشاط المضاد للإنزيم بالإستبدال فى الوضع بارا والذى أعطى أحسن توقيع للنتائج :

للإستبدال أورثو:				
٠,٩٦٦	٠,٤٩٤	٧	$٢,٥٤٢ + \delta ٤,٢٤٦ + \pi ٢,٧٩٩ + Es٣,٨٩٥ = I_{50}/١$	لو
للإستبدال ميتا :				
٠,٨٤٥	٠,٥٠٨	٣٠	$٤,٦١٨ + \delta ١,٤٠٥ + \pi ٠,٧١٤ + Es٣,٨٩٥ = I_{50}/١$	لو
للإستبدال بارا :				
٠,٨٣٩	٠,٣٩٩	٢٣	$٤,٤٨٦ + \delta ٠,٨٦٨ + \pi ٠,٧١٤ + Es٣,٨٩٥ = I_{50}/١$	لو

وتظهر المعادلات الإرتباط الهيدروفوبى (  $\pi$  ) والنشاط الكيمىائى الإليكترونى (  $\delta$  ) يلعبا دورهما الكبير فى التثبيط حيث كان تأثير الإرتباط الهيدروفوبى أكثر معنوية عن التأثير الإليكترونى ومن هنا تتبين لنا أهمية النشاط والإرتباط الهيدروفوبى فى تثبيط الإنزيم .

• ففى حالة الإستبدال بالوضع أورثو : فإن التأثير الفراغى (E S) يعزى

إليه التثبيط كذلك وجد التأثير الهيدروفوبي أكثر معنوية عن التأثير الإليكتروني وبذا يكون التداخل الهيدروفوبي أهم من النشاط الكيميائي في التثبيط .

• ففي حالة الإستبدال بالوضع ميتا و بارا: وتشير بأن الإستبدال بالحلقة والمودى لإنفراد اليكترونات للجزيئى ( أى الاستبدال الذى يخفض نشاط التفاعل يؤدى لزيادة النشاط المناهض للإنزيم .

وبالتحليل المتتابع لإستبدال وحيد للمشتق ميتا و بارا ثم تحليلها معا فاعطت العلاقة :

$$\log \frac{1}{K} = 0.75 - \pi - 0.95 \times 1 + 3.50 \times 10^{-2} \sigma - 0.413 \sigma^2$$

حيث ( % ) هى الموضع و القيمة ١,٠ ترجع للمشابه ميتا ، والقيمة صفر ترجع للمشابه بارا فوجد أن (  $\pi$  ) أكثر معنوية عن (  $\sigma$  ) ، لذا فالمشتقات الإستبدالية ميتا تبلغ ١٥ ضعف بارا و هو ما يشير لأهمية الارتباط الهيدروفوبي .

والجدول التالى بين ثوابت حركية (كينيتيكية ) السموم الكرباماتية وبفحصها يمكن القول بأن ثابت معدل التثبيط (  $K_1$  ) تقيس الجهد المناهض للإنزيم ويتم إستنتاجها من قيمة ثابتي الموائمة والكريمة (  $K_a, K_z$  ) ، أما ثابت الموائمة (  $K_a$  ) فيقيس مساهمة الميل فى التفاعل (مدى العكسية ) و ثابت الكريمة (  $K_z$  ) يقيس مدى مساهمة الكريمة وبوضوح فإن الإختلاف فى الجهد يرجع بالطبع للإختلافات فى الميل فقيمة (  $K_z$  ) تكون مماثلة وكل هذه الملاحظات تحسب لصالح الموقف وهو أن المواد المكريمة وتأثيرات الإستبدالات المختلفة فقط هى المؤثرة على ثابت الميل (  $K_a$  ) وليست قدرة الكريمة وهو ما يشرح بوضوح لماذا بيانات الإستبدال تبدو مساندة لوجهه النظر بأن تكوين المعقد هو ميكانيكية التثبيط كما موضح بالجدول التالى رقم (٦-١٥) .

جدول رقم (١٥-٦) : بعض الثوابت لمركب ميثيل و داي ميثيل فينيل  
كربامات كمثبطات لإنزيم كرات الدم الحمراء (بوفين) /  
م<sup>٣٨</sup>

الإستبدال في الموضع أورثو	$K_a/K_i = K_2$ د <sup>-١</sup> مول <sup>-١</sup>	$K_a$	$K_2$ د <sup>-١</sup>
فينيل ميثيل كارياميت	$1.0 \times 10^{-4}$	$1.0 \times 10^{-4}$	١.٦
٣-داي أيزو بروبيل فينيل	$1.0 \times 10^{-4}$	$1.0 \times 10^{-4}$	١.٤
أيزو برويكس فينيل	$1.0 \times 10^{-4}$	$1.0 \times 10^{-4}$	١.٠٥
٤-ميثيل ثيو - ٣-داي ميثيل فينيل	$1.0 \times 10^{-4}$	$1.0 \times 10^{-4}$	١.٢
كارباريل	$1.0 \times 10^{-4}$	$1.0 \times 10^{-4}$	١.٣
فينيل داي ميثيل كاريامات	$1.0 \times 10^{-4}$	$1.0 \times 10^{-4}$	٠.٢٢
٣-داي أيزو بروبيل فينيل	$1.0 \times 10^{-4}$	$1.0 \times 10^{-4}$	٠.٧٥
١-نافثيل (كارباريل)	$1.0 \times 10^{-4}$	$1.0 \times 10^{-4}$	٢.٤
١-أيزو بروبيل - ٣-ميثيل - ٥-بيرازوليل (أيزولات)	$1.0 \times 10^{-4}$	$1.0 \times 10^{-4}$	١.٣

وبالرغم من أن الاختلافات في مقدرة المعقد تحسب للاختلاف في الجهد وتحت تأثير ظروف التجربة فإن الصورة الوحيدة للمعقد تتبع الإنزيم المكربم لأن صيغة المعقد تنعكس بواسطة زيادة ضخمة في مادة التفاعل المستخدمة باستخدام تركيزات منخفضة من مادة التفاعل ( $10^{-10}$  مولر) يمكن تتبع الصيغة المحددة بسهولة ويمكن أن تكون نسبتها المئوية كبيرة من التثبيط الكلي :

فالصورة المعقدة + الإنزيم المكربم تحت ظروف مناسبة مع استخدام تركيز مثبط ( $K_a$ ) فإن  $1.1 \times 10^{-10}$  مول من الكارباريل (الجدول السابق) وهنا ولعدة ثواني فإن ٥٠ % من الإنزيم تكون معقد وكمية قليلة تنكربم .

ويمكن لأحد أن يحاور بأنه لو لم يمكن قياس المعقد المتكون وأنه تحت ظروف معينة باستخدام تركيزات من المثبط أقل من ( $k_a$ ) أو تزيد قليلا



فلماذا لا تهمل وتقبل النظرية: بأن تتفاعل الكربامات العضوية مع الإنزيم بتفاعل ثنائي الجزيئي :



حيث أهملت المعقد المتكون وكانت في هذه الوقت كافيه لشرح العوامل المؤثرة على التنشيط الإنزيمى . ومن المهم هنا معرفة المماكن الصحيح مع التحلل المائى القلوي للفوسفات العضوية والكربامات العضوية



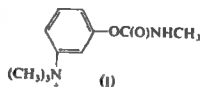
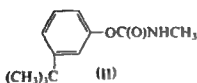
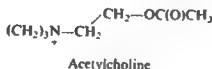
وكثير من الاختلافات في المركب  $\text{Cx}$  مثل طبيعة المجموعة (x) والتي لها تأثيرها على المعادلتين السابقتين مباشرة ، كما أظهر ذلك العالم Aldridge فالمعادلة السابقة تفاعل إستبدالى نيوكليوفيلى فإذا اعتبرت مجموعة الهيدروكسيل (OH) مادة متفاعلة أو تفاعل إليكتروفيلى فأنها ستكون ملائمة للجدول السابق ، وبالتالي فإستبدالها بإستبدال إليكتروفيلى فإنه يسرع المعادلة الأخيرة وسيكون لها نفس التأثير .

والأجابة ستكون هنا أنه تحت نفس هذه الظروف يمكن لأى واحد تجاهلها فهذه النظرية تعمل تنبعات متطورة غير دقيقة للتنبع عندما يزيد تركيز المثبط فهي تتبع فى أى وقت بأنه يمكن لأى فرد أن يشك فى تركيز المثبط (CX) أو الشك فى معدل تكوين الإنزيم المكمربم (EOC) لأن هذا المعدل يحصل عليه بواسطة  $K(\text{EOH})(\text{CX})$  ، وعلى النقيض فالنظرية الأولى تظهر بأنه بمجرد ما يصل تركيز المثبط لاعلى من  $(K_a)$  فطبيعيا كلى الإنزيم (EOH) تختفى وترتبط بالمعقد فى الصورة  $(\text{EOH} \cdot \text{Cx})$  لأن معدل تكوين (EOC) لا يمكن وأن يزيد مطلقا عن  $K_2(\text{EOH.Cx})$  ومضاعفة تركيز المثبط ليس له تأثير على معدل التنشيط .

ودعنا الآن وبإختصار نعتبر أن العلاقة بين التركيب الكيميائى للكربامات ونشاطها المناهض للإنزيم والتي تتضمن عمل الباحثين فوكوتو و مينكالف (Fukuto & Meicall) حيث أصبح من الواضح وببساطة أن القيمة النسبية : ثابت معدل تفاعل التنشيط (KI) و معدل ثابت التفاعل ولأن الميل

وبينما هي إحدى المكونات الوحيدة للمعدل (Ki) ، فالمتغير الأولي في الاختلاف في ثابت معدل التثبيط (ki) هو استخدامهم المناسب وبالرغم و حقيقة الإنزيم المثبط والذي لوحظ في الصورة المكربمة وليست المعقد (EOH) (C<sub>x</sub>). كما اقترح في مصطلح الميل حيث يمكن تلخيص ما أشار إليه ، فالنتائج الكلية كانت قريبة من التوقع الغير مكمل أو متمم للكراميت للإنزيم هو الإحتياجات السائدة للتفاعل المضاد للإنزيم أكثر من العوامل الإليكترونية والتي هي أكثر أهمية بالنسبة للفوسفات العضوية عن أهمية العوامل الفراغية.

فالشكل الأمثل يظهر قريب للأستيل كولين ، وطالما كون الأيونية المناهضة للإنزيم ليست مبيدات آفات (Pesticides) فإن المماكانات القريبة من الاستيل كولين مثل المركب (١) وهو مناهض قوي للإنزيم ولكن ليس مبيد أما المركب (٢) ليس مثبط جيد للإنزيم لكنه أقوى ٥٠٠ مرة عن المركب الغير مستبدل ولكن ليس له نشاط أبدي :



فمن الواضح أنه بالرغم من غياب احتمالات الربط الكولمبية (Coulombic) بالمركب الثاني (٢) فإن الفراغنة متماثلة مع الاستيل كولين والتي تساعد في إنتاج مناهضة قوية للإنزيم والمحتملة لأن القوى الهيدروفوبية لها أهميتها في ارتباط المجاميع مثل  $[C(CH_3)_3]^-$  ،  $[N^+(CH_3)_3]$  للموقع الأنيوني .  
والنتابع لأهمية هذه القوى هو :

• ففي حالة الميثيل فينيل كراميت تتأكل عند أي موقع وترتيب اجتيازها هو

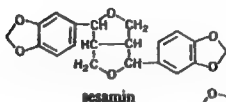
ترت بيوتيل = أيسوبروبيل < إيثيل < ميثيل < غير مستبدل

وفى أية مركبات فإن الاستبدال ميتا يكون الأمثل من حيث مكان الاستبدال خاصة للمركبات ذات الجهد فمشتقات الأيزو بروبيل حيث يكون معدل الفعل المناهض للإنزيم صفر : 1 P.200 m ، ١

- وعلى النقيض فعند إحلال الألكوكسى الفينيل محل الألكيل فإن الموضع أورثو يكون الأمثل وبالنسبة لمشتقات الأيزوبروبيل فإن الإحلال أورثو يكون ١٤٥ ، ميتا يكون (١٠) وبارا يكون (١) وهذا متوقع إذا ما كان محل الارتباط لجزء الألكيل فى الألكوكسى فى الموضع ميتا للكاربaryl.
- والإنزيم المكربم سريع الإستعادة التلقائية :الإستشفاء (Recovery) عندما تكون (x) مجموعة بارا نيترو ، وعليه فمن الأهمية بمكان هو ثبات المركب ليظل بشكل معقد أطول فترة ممكنة ليحدث تأثيره السام وكما زاد تركيز المعقد الإنزيمى المثبط كلما زاد تأثيره السام فجزئى المركب السام يوجد على سطح الإنزيم وكما طال الزمن وزاد التركيز المثبط زادت السمية ، حيث ترجع السمية لمحصلة عاملين :

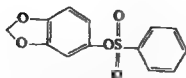
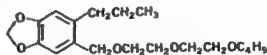
أ- نشاط جزئى السم فى تثبيط الإنزيم

- ب- هدم المركب السام بفعل إنزيمات محللة بالجسم (Carbamic esterases) لذا تضاف المنشطات (Synergists) كالبيرونيل بيوتوكسيد (Piperonyl butoxide) والبيرونيل أيسوم لوقف هدم الجزئى داخل الجسم وإبطال مفعول نظام فقد السمية .

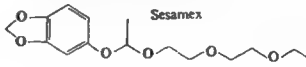


piperonyl butoxide

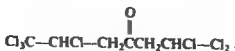
sesamin



3,4-Methylenedioxyphenyl benzenesulfonate



Sesamex



Octachlorodipropyl ether

وباستخدام معادلة Main لإيجاد ثابت الميل ( $K_a$ ) وثابت الكريمة ( $K_2$ ) حيث يرى أن التثبيط يعتمد على تكوين المعقد بين الإنزيم والمثبط الكرباميتي المسبب للسمية وهي خطوة بطيئة في تحولها للصورة المثبطة (EOC) فسي حين أن هذه الصورة (إنزيم مفسفر) بالنسبة للسموم الفوسفورية العضوية هي المسببة للسمية. ويعبر Main عن الأتزان الأول بثابت الميل ( $K_a$ ) والمعتمد أساسا على الموائمة بعدها يقف أو يكتمل التفاعل عند أى خطوة ويعبر عن ثابت الأتزان الثاني بثابت الكريمة ( $K_2$  : Carbamylation constant) أما العالم Aldridge فيعبر عن جزئى المركب السام وجزئى الإنزيم يتحدا ويكونا جزئى الإنزيم المفسفر بسرعة وذلك بالمرور على الإنزيم المفسفر (EP) وبالتالي لا يهم خطوة الأتزان الأول فعند حساب ثابت الفسفرة ( $K_p$  : Phosphorylation Constant :  $K_p$  :  $K_2$ ) وجد أنه ليس هو الأساس فسي سميته الكربامات ، فمركبات عديدة لها تأثير مختلف فى السمية ولكنها ذات ثابت ( $K_2$ ) متساوى لأن مجموعة الفينيل تخرج وتبقى نواة الكربامات وعليه فليس لقيمة ( $K_2$ ) أساس للسمية . فإذا كان الأتزان الأول سريع فيكون للمركب تأثير قوى على الإنزيم ، أما إذا كان بطيء فإن المركب يعتبر ضعيف ، كما أنه لابد من توافر شكل فراغى معين ينتج الموائمة بين جزئى السم والإنزيم لكي يثبت نفسه جيدا على سطح الإنزيم ، فالمركب سريع الإتحلال والأقل ثبات هو المركب ذو التأثير البطيء من حيث السمية والعكس بالسموم الفوسفورية .

وبما أن  $\Delta t / 2.3 \log V = [1/K_2 + K_a/K_2] - 1/I$  وبالضرب في  $i$

$$K_2/K_a = K_i \quad \text{و بما أن} \quad [1/K_2 + K_a/K_2] I = [\Delta t \cdot I / 2.3 \log V]$$

$$i \cdot 1/K_2 + 1/K_a = i/p$$

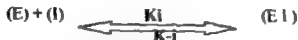
$$i/K_2 + 1/K_i = i/p$$

- والسموم الكرباماتية تتفاعل مع الإنزيم بالتثبيط التنافسى والغير تنافسى وعلى ذلك فثابت التثبيط ( $K_i$ ) يساوى ثابت الميل ( $K_a$ ) فى نظرية العالم Main

• وعند دراسة العلاقة بين ثابت التشييط ( $k_i$ ) وقيمة ثابت هامت ( $\delta$ ) وجد أن :

- أ- المجاميع السالبة للإليكترونات (-) لها قيمة موجبة ( $\delta^+$ ) وقيمته منخفضة لثابت التشييط ( $K_i$ )  
 ب- المجاميع الطاردة للإليكترونات (+) : لها قيمة سالبة ( $\delta^-$ ) وقيمته مرتفعة لثابت التشييط ( $K_i$ ) فيزداد التشييط .

• وحيث أن ثابت معدل الارتباط ( $K_i$ ) هي ثابت يعتمد على العاملين ( $E$ ) ( $I$ )



وجد أن ثابت معدل التفكك ( $k_i$ ) (Dissociation contant) تساوى :

$$K_i / k_{-i} = [E][I] / [EI] = K_i$$

فكلما زادت قيمة  $K_i$  كلما زاد التشييط والعكس صحيح والمعتقد أن الإترزيم المثبط  $[EI]$  تتكون مرة واحدة وبسرعة ( $K_1$ ) وتتحلل مرتين :

- مرة إلى  $[EI]$  وبسرعة ( $K_2$ ) .

- مرة إلى  $[E][I]$  وبسرعة ( $K_3$ ) .

وبما أن التفاعل من مرتبة الصفر ، لذا لا يمكن وضعهم بمعادلة واحدة ومن هنا ميخائيلس فى الصورة :

$$K_2 + K_3 / K_1 = \text{سرعة الاختفاء} / \text{سرعة التكوين}$$

أى أن المعادلة تعتمد على ثابت الأتزان  $K_1$ ,  $K_2$ , (سرعة التفاعل العكسى)

$$K / K_2 + K_3 = 1 / K_m$$

$$\text{إذن } 1 / K_2 = 1 / K_m$$

وعندما تكون سرعة تكوين المعقد عالية أى أن قيمة ( $K_1$ ) كبيرة تكون قابلية الإترزيم لمادة تفاعله عالية .

وعندما تكون سرعة تحلل المعقد منخفضة أى أن قيمة ( $K_2$ ) صغيرة تكون قابلية الإترزيم لمادة تفاعله منخفضة .

$$\text{إذن المواثمة (Affinity)} = \text{ثابت الميل} = 1 / K_m$$

والجدول التالي يوضح مقارنة بين السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية من حيث سمات تثبيط الإنزيم

جدول رقم (١٥-٧): مقارنة بين السموم الفوسفورية والكرباماتية من حيث تثبيط الإنزيم

السموم الكرباماتية العضوية	السموم الفوسفورية العضوية
<ul style="list-style-type: none"> <li>• تتم الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطء (بفائق )</li> <li>• العامل المهم في التثبيط هو فترة تثبيط جزيئي المثبط على سطح الإنزيم</li> <li>• النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض منخفضة لزيادة نسبة LD<sub>50</sub></li> <li>• تفاعل الكريمة غالبا ما يكون عكسي</li> <li>• التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتيجي والأنيونى</li> <li>• تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• تتم الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطء (ساعات - أيام )</li> <li>• العامل المهم في التثبيط هو إعادة تنشيط نرة الفوسفور</li> <li>• النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض كبيرة</li> <li>• تفاعل الفسفرة غالبا ما يكون غير عكسي</li> <li>• التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتيجى فقط</li> <li>• لا تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل</li> </ul>

## الباب السادس عشر

العوامل المؤثرة على معدلات الجريمة





## العوامل المؤثرة على معدلات الكربمة (Factors affecting Carbamylation)

ومن الوجهة الخاصة بالشلل (Parallelism) والتي أدت لمقارنات بين السموم الفوسفورية والكارباماتية العضوية من حيث تثبيطها للإنزيم مما يجعلنا نتوقع بأن خطوة الكربمة (Carbamylation step) والتي يمثلها ثابت معدل التفاعل ( $K_2$ ) سوف يكون لها نفس الحساسية للخواص الإليكتروفيلية للإستبدالات كما في حالة الفوسفات وهذه الظاهرة درست بغزارة في مركبات الفينيل كاربامات .

وبالرغم من الحقيقة والتي تتصل بالإستبدالات الإليكتروفيلية في حلقة الفينيل تزيد من التحلل المائي القلوي في الإتجاه المتوقع فن قيم الكربمة ( $K_2$ ) للمثيل كارباميت تظهر علاقة موجبة بين ثابت هامت ( $\delta$ ) والثابت ثنائي الجزئي ( $K_i$ ) و بالتالى ثابت معدل الكربمة ( $K_2$ ) لأن :

$$(K_i) = K_d / K_2$$

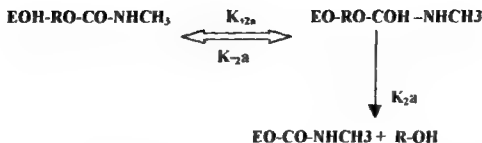
في التجارب القصيرة والثابت  $K_d$  يكون ثابت . وكان معامل الارتباط ٠,٧٨ وكان بين التحلل المائي القلوي والثابت ( $K_i$ ) هو ٠,٨٧

وبالرغم من عدم الوضوح من حيث صفة عدم الحساسية للثابت  $K_2$  للميثيل كاربامات إلى تأثير هامت ( $\delta$ ) حيث كان هناك شك بأن التفاعل الكلى بين الفينيل ميثيل كاربامات والإنزيم يماثل تماما مثيله مع مجموعة الهيدروكسيل (OH)

والتوقع الوحيد المقدم لشرح البارادوكس (Paradox) والذي تم إستنباطه من موقف مماثل في التحليل المائي للاستيانيليد (Acetanilide) وأفترض أن التفاعل الكامل لثابت الكربمة ( $K_2$ ) يتقدم خلال خطوتين :

الاولى : بإعتماد موجب على ثابت هامت ( $\delta$ )

الثانى : بإعتماد سالب عندما تكون (R) مجموعة فينيل .

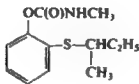
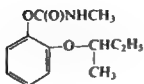


والفرق بين مركبات الميثيل كربامات والداى ميثيل كربامات يكون فى كون المتكون المتحلل أكثر سرعة فى مركبات الميثيل عن الإيثيل ، فنسبة المعدلات تبلغ  $10 \times 10^{-1}$  فى بعض الحالات خاصة لأن الميكانيكية الخاصة فى الميثيل كربامات تتضمن إزالة بروتون من المجموعة  $\text{NHCH}_3$  - وتكسو إلى مجموعة ميثيل أيسوسيانات وهذا التسهل يمكن و أن يحدث فى التفاعل مع الأسيتل كولين استيريز .

كذلك تظهر علاقة واضحة بين الشكل والحجم والوزن الجزيئى للمركب السام وعلاقة ذلك بالفاعلية البيولوجية ( درجة السمية ) حيث تتيح فرصة دخول الجزيئى السام وانتقاله حتى مكان التأثير بالمستقبل البيوكيميائى أو الحيوى .

وغالبا ما تظهر الفاعلية العالية مع الحلقات العطرية مما يشير بجلاء لأهمية تفاعل ارتباط هذه الحلقات و سطح المستقبل الحيوى ، فنجد أن فاعلية مركب :

فينيل أيزو بروبيل - ن - ميثيل كاربامات تعادل ١٠٠٠ مرة قدر شبيهه المركب أيزو بروبيل سيكلوهكسيل - ن - ميثيل كاربامات :



كذلك لحجم ومكان الإستبدال بالحلقة تأثيره الملحوظ على الفاعلية البيولوجية فعند إستبدال هيدروجين فينيل - ن - ميثيل كربامات والإستبدالات التالية لها علاقة كبيرة مع زيادة قوى فان در فالس (Van der walls) خاصة بالوضع أورثو ، جدول رقم (١٦-١) .

جدول رقم (١٦-١) : تأثير الإستبدالات المختلفة ( حجم ومكان الإستبدال )  
والوزن الجزيئى لجزيئى السم على الفاعلية البيولوجية  
( السمية ) :

LD <sub>50</sub>	الموائمة (Ka)	pl <sub>50</sub>	المركب ومكان الاستبدال
٥٠٠	١	$10 \times 2^{-1}$	المركب بدون إستبدال
٢٥٠	١٢	$10 \times 1,6^{-0}$	أورثو - فلورو
٧٥	٤٠	$10 \times 5,0^{-6}$	أورثو - كلورو
٦٠	٩١	$10 \times 2,2^{-6}$	أورثو - برومو
٩٠	٢٠٠	$10 \times 8,0^{-7}$	أورثو - يودو

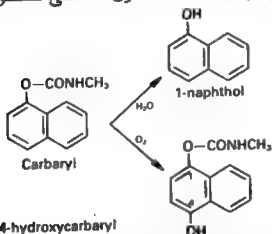
كذلك تزداد السمية للجزيئى السام الكارباميتى بزيادة حجم المجموعة المستبدلة على النواة العطرية ن- ميثيل كرباميت حيث كانت السمية بالبيوتيل ( ثانوى ) أكثر من الأيزو بروبييل = ترت - بيوتيل < الإيثيل < الميثيل ، ي تزداد الفاعلية البيولوجية ( قوة المناهضة وتنشيط الإنزيم ) بزيادة طول السلسلة حتى البيوتيل ثم تقل بعد ذلك بزياتها .

كذلك تزداد سمية الجزيئي تبعا لمكان وضع المجموعة المستبدلة  
بالحلقة :

فالوضع ميتا (حيث تكون المسافة بين المركزين الفعالين هي ٥  
أنجستروم

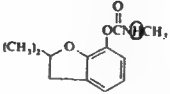


كذلك تزداد أيضا سمية الجزيئي الكرباماتي بالإستبدال الغير محب  
للدهون (Lipophobic) ، فالإستبدال المحب للدهون (Lipophilic) لا يزيد فاعلية  
الإرتباط لزيادة حجم الإستبدال وتجاوزه عن الجهد المطلوب للنسبع بل تقل  
السمية ، ولزيادة السمية وتنشيطها يكون بإستبدال ألفا- ألكيل على كحول  
البروبانول كما بمركب الكارباريل :



كذلك تؤدي زيادة الوزن الجزيئي لجزيئ الملوث السام الكرباماتي وذلك  
من خلال الإستبدال إلي إختلاف وتفاوت درجة السمية ونوعيتها وهو ما  
يتضح من الجدول التالي رقم (١٦-٢) مع مركب الكربوفوران  
: ( Carbofuran)

**جدول رقم (١٧-٢) : تأثير الاستبدالات بمركب الكربوفوران من حيث تأثير الوزن الجزيئي على مستوى السمية**

LD <sub>50</sub> للفران (ملغ/كج)	LD <sub>50</sub> للترب المغ (ميكروجرام/حجم)	الإستبدالات محل نرة هيدروجين مركب كربوفوران
		
٥٠-٢٥ ٢٠ ٢٥-١٠ ١٢٥-١٠٠ ١٠ ٧٥-٥٠ ١٠٠-٥٠ ٥٠-٢٥ ١٢٥-١٠٠ ١٥-١٠	٣,٧ ٤,٠ ٥,٠ ٦,٥ ٦,٧ ٩,٠ ٩,٠ ٩,٣ ٩,٧ ١٢,٨	ثيو فينيل ( S-phenyl ) فينيل بارا ميثوكسي ميثا-ثيو فينول (p-methoxy,m-thioph) أورثو توليل (o-Tolyl) نرة هيدروجين : كربوفوران ( Carbofuran ) بارا-توليل ميثا-ثيو أورثو-ترت-بيوتيل ٢-كب و ٤-ذيل ( 2-S, 4-zylyl ) ثيو فينيل ( S-phenyl ) بارا-ثيو توليل ( p-S-tolyl ) ثيو إيثيل ( S-ethyl )

حيث يشير السهم رقم: (١) الى اتجاه زيادة الفاعلية البيولوجية (السمية) لزيادة نسبة الذوبان في الدهون (Lipophilic) فتمتص جزيئات السم سريعا بالجسم .

في حين يشير السهم رقم (٢) لأتجاه إنخفاض السمية بالنسبة للتدبيات (الفران) وذلك لسرعة تمثيل السم بالجسم ( Metabolism ) .

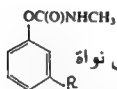
أما السهم رقم (٣) فيشير إلى ارتفاع درجة السمية نتيجة صعوبة تمثيل جزيئات السم بالجسم .

كذلك فقد أوضح ميتكالف وفوكوتو Metcalf & Fukuto تأثير الإستبدالات في مركب ألكيل ن-ميثيل كربامات ( Alkyl ( R ) - n - methyl Carbamate ) والتي تتوافق وزيادة حجم مجموعة الألكيل الاستبدالة ، جدول رقم (١٦-٣) ، حيث كانت فاعلية البيوتيل (الثالثي) أكثر من الأيزو بروبييل والذي يتساوى مع ترت - بيوتيل وكلاهما أكثر سمية عن الإيثيل فالميثيل وهو ما يعزى تأثيره أساسا إلى قوى فان درفالس :

جدول رقم (١٧-٣) : تأثير الإستبدالات علي مركب الكيل ر - ن - ميثيل  
كربامات :

الموالمة (kg)	I <sub>50</sub>	ر - ن - ميثيل كرباميت
١,٠٠٠	٤- ١.٠ × ٢	المركب بدون إستبدال
١,٤٠٠	٥- ١.٠ × ١,٤	O-CH <sub>3</sub>
١,٥٠٠	١٦- ١.٠ × ١,٢	O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
٢٢,٠٠٠	١٦- ١.٠ × ٦	O-iso-propyl
٠,١٨٠	٦- ١.٠ × ١,١	O-sec. Butyl
١٤,٠٠٠	٥- ١.٠ × ١,٤	m- CH <sub>3</sub>
٤٢,٠٠٠	٦- ١.٠ × ٤,٨	m-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
٥٩٠,٠٠٠	٧- ١.٠ × ٣,٤	m-iso propyl
٠,١٢٥	٧- ١.٠ × ١,٦	m-sec . butyl
٢,٠٠٠	٤- ١.٠ × ١	P-CH <sub>3</sub>
٥,٣٠٠	٥- ١.٠ × ٣,٨	P-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
٢,٩٠٠	٥- ١.٠ × ٧	P-iso propyl
١١٠,٠٠٠	٦- ١.٠ × ١,٨	P- sec C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>

كذلك لوحظ أن درجة السمية تختلف تبعا لنوع ومكان الإحلال فسي  
الجزء الإضافي حيث تغير بعض الشيء من درجة السمية ، جدول رقم (٤-١٦)



جدول رقم (٤-١٦) : تأثير موضع الإحلال بالجزء الإضافي على نواة  
الكربامتية :

2 <sup>nd</sup> - Const Hydrolysis مول <sup>-١</sup> مل <sup>-١</sup>	I <sub>50</sub>	التغير في المجموعة @
٢٠٠٠	٤- ١.٠ × ٥	أورثو - كلورو
١٧٠٠	٥- ١.٠ × ٥	ميثا - كلورو
١٠٠٠	٥- ١.٠ × ٢,٤	بارا - كلورو
٣٠٠	٤- ١.٠ × ٨	أورثو - كلورو
٢٥٠	٤- ١.٠ × ١	ميثا - كلورو
٢٤٠	٤- ١.٠ × ٢	هيدروجين (المركب الاصل)
٢٨	٦- ١.٠ × ٦	أورثو - ترت - بيوتيل
٤٠	٧- ١.٠ × ٦	ميثا - ترت - بيوتيل

### حيث يلاحظ من الجدول ما يلي :

١- يعطى الوضع ميتا ألكيل أقصى سمية حيث المسافة بين كربون نواة الكربامات وكربون الألكيل ٤,٢ أنجستروم (وهى نفس المسافة بين الموقعين النشطين بالإنزيم ) ونقل السمية بالوضع أورثو ثم الوضع بارا على الترتيب .

٢- الوضع بارا أنسب وضع لذرة الكبريت (كبيرة الحجم ) خاصة عندما تتأكسد فالبرغم من إزدياد المسافة فى الوضع بارا إلا أن ذلك يسهل الإرتباط بالإنزيم ، أى أن شكل الجزيئى هو الأساس فى الإرتباط ، وتزداد المناهضة بزيادة حجم مجموعة الألكيل ويعزى ذلك لزيادة مقدرة الجزيئى على تثبيت نفسه جيدا بسطح الإنزيم .

٣- تزداد السمية عند وجود إستبدالين بالموضع ميتا حيث تعطى فرصة أكبر للإرتباط والتثبيت الجيد ( أورثو داي أو تراى ميثل ) .

٤- تتقارب نتائج السمية للسلاسل المستقيمة والمتفرعة عند تساوى عدد ذرات الكربون بهما .

٥- الوضع أورثو يعطى سمية أقل لمجموعة الألكوكسى ثم يلية الوضع ميتا ثم الوضع بارا

٦- إستبدال المجموعة ( R ) بالإستبدالات التالية يكون ترتيب السمية بها كما يلى :



حيث تكمن قوة الإستبدال الأول فى الشحنة الموجبة على ذرة النتروجين ( $I_{50} = 10^{-1}$ ) لذا فهو سام للتدنيات فقط وغير سام لللافقرينات (كالحشرات ) فهذه الشحنة تعوق عملية النفاذية والتخلل خاصة بالحشرات

والإحلال لذرة الهالوجين يزيد من مناهضة الإنزيم كما يظهر بالترتيب التالى :

أورثو < ميتا < بارا

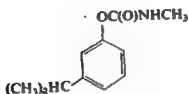
أما بالنسبة لنوع الهالوجين فتكون قوة المناهضة كما بالترتيب التالي :  
 الفلور < الكلور < البروم < اليود  
 (تبعاً للزيادة في القطر الذري والحجم في الفراغ)

ويعد تغير الكثافة الإلكترونية (بتغير تركيب الجزيئى ) حول ذرة  
 كربون نواة الكرباميك دورها الفعال فزيادة الكثافة الإلكترونية تقلل معها  
 فرصة تكوين رابطة الهيدروكسيل بمجموعة السرين بالموقع الإستراتى  
 بالإنزيم وهو ما يتضح من الجدول التالى رقم ( ١٦-٥ ) .

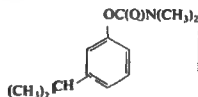
جدول رقم (١٦-٥): تأثير زيادة الكثافة الإلكترونية على ذرة الكربون وقوة  
 المناهضة للإنزيم .

المجموعة	$I_{50}$	الأسيتل كولين
-CO-NH CH <sub>3</sub>	$1.0 \times 3.4$	١
-CO-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	$1.0 \times 0$	١
-CO-NH C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$1.0 \times 4.6$	٢٥.٦
-CO-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	$1.0 \times 2$	٥٠
-CO-NH CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$1.0 \times 1$	١

وغالبا ما تكون مشتقات حمض الكرباميك مناهضات للإنزيم لقوة  
 سحبها للإلكترونات ذرة النيتروجين والتي تخلق شحنة موجبة جزئية  
 ( Partial Positive Charge ) على ذرة الكربون فتسهل إرتباطها بهيدروكسيل  
 السيرين .



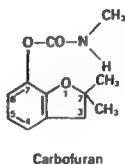
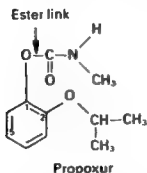
مثبط قوى المناهضة للإنزيم



مثبط ضعيف المناهضة للإنزيم



أما عند إستبدال حلقة البنزين المسطحة بحلقة سيكلوهكسان : الكرسي (Chair) يقل النشاط السام لتلاشى الجذب ( $\pi - \pi$  hydrophobics) بين حلقة الفينيل بالميثيل كربامات والموقع الأنيوني بالإنزيم . كذلك فوجود رابطة الميثيلين بالحلقة كما في مركب البيجون (Bay gon) يقلل من النشاط السام لإتخفاض نشاط مجموعة الكربوكسيل علاوة على التغير في شكل الجزيئي وهو ما يقلل من مناهضة الإنزيم .



أيضا يؤدي تغير رابطة الإستر كاربامات إلى رابطة ثيول (C(O) - S) أو إلى رابطة ثيونو (C(S)O) أو إلى داي ثيو (C(S)S) يقلل من النشاط السام المناهض للإنزيم .

كذلك فالمركبات الحلقية غير المتجانسة في صورة داي ميثيل و المركبات ذات حلقة الفينيل أو استبدالها بأحادية الميثيل تقل المناهضة للإنزيم وذلك لأن الفينيل كاربامات أحادي الميثيل أكثر موانمة للموقع الإستراتي بسطح الإنزيم وأكثر كفاءة في إحداث الكريمة لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بسطح الإنزيم .

أما إستبدال مجموعة ن- ميثيل لمجموعة ن- إيثيل أو ن- فينيل أو ن- نتريل تؤدي إلي إتخفاض النشاط المثبط نتيجة نقص درجة الموانمة بين الجزيئي الناتج وسطح جزيئي الإنزيم .



ولهذا مركبات الكاربامات الغير مستبدل بها ذرات هيدروجين (-CO-NH<sub>2</sub>) ليس لها صفة مناهضة الإنزيم وتحللها السريع وكلما حدث إستبدال كلما زادت السمية وإتخفاض معدل التحلل .

## إستعادة :إستشفاء الإنزيم بعد عملية التثبيط :

يحدث الإستشفاء السريع للإنزيم بعد عملية التثبيط لأن خطوة إزالة الكربمة (Decarbamylation step) والتي يمثلها معدل ثابت التفاعل ( $K_3$ ) أسرع نسبيا من مثيلتها في حالة السموم الفوسفورية العضوية. وعليه يعتمد معدل سرعة التفاعل على طبيعة جزيئي نواة الكربامات (ميثيل كربامات غالبا أو داي ميثيل كربامات ) وكذلك على نوع الإنزيم ولكنه لا يتفاوت كثيرا ففترة نصف الحياة للميثيل كربامات لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز في :

فكانت بكرات الدم الحمراء (بوفين ) / pH ٧ / ٣٨ م : ١٩ دقيقة	
و كانت بمخ الذئب المنزلي / pH ٨ / ٣٨ م : ٢٤ دقيقة	
و كانت بمخ نحل العسل / pH ٨ / ٣٨ م : ٢٦ دقيقة	
و كانت بمخ حشرة الناز / pH ٨ / ٣٨ م : ٣٨ دقيقة	

بينما كانت فترة نصف الحياة للميثيل كربامات بالنسبة إلي :

إنزيم البيوتريل كولين بسمير الحصان ٣,٦ ساعة

إنزيم البيوتريل كولين بسمير الإنسان ٣ سنة

وهو ما يشير بوضوح لتفاوت درجة السمية بالنسبة لنوع الإنزيم وبالتالي تفاوت معدل إستعادة الإنزيم لنشاطه مرة أخرى .

أما فترة نصف الحياة للداي ميثيل كربامات للأسيتيل كولين في :

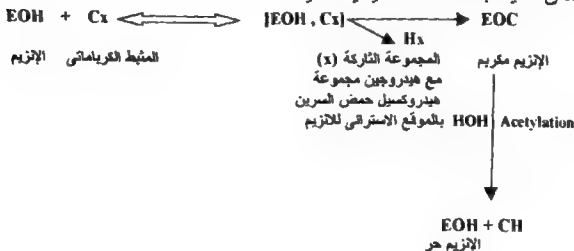
كرات الدم الحمراء (بوفين ) / PH=٢٥/٨ م : ٥٦ دقيقة	
بحشرة النار / PH=٢٥/٧ م : ٢٧ دقيقة	
رأس الذئب / PH=٢٥/٨ م : ٢٤٠ دقيقة	

بينما كانت فترة نصف الحياة للداي ميثيل كربامات لإنزيم البيوتريل كولين استيريز في

سهرم دم الحصان / PH = ٧,٤ / ٢٥ م : ١٠٢٠ دقيقة	
سهرم دم الإنسان / PH = ٧,٤ / ٢٥ م : ٢١٠ دقيقة	

وفي كثير من الحالات فإنه يمكن إسراع خطوة إزالة الكربمة (Decarbamylation) والتي يمثلها معدل ثابت التحلل ( $K_3$ ) بالمواد الحفازة وهو

ما يمكن تنفيذه ليس فقط خارج الجسم بل داخله (Catalysts) وهي ذات قيمة كمواد علاجية في حالة التسمم فهذه المواد ذات طبيعة نيوكليوفيلية عالية (High Nucleophilic nature) تلعب دورها بهجومها على ذرة كربون الكرباميل (Carbamy Carbon) وتستبدل جزيئي الكرباميل بنفسها مع جزيئي الإنزيم وهنا تترك نواة المجموعة السامة الكرباماتية جزيئي الإنزيم ليصبح حرا وهو ما يمكن تمثيله بالمعادلة التخطيطية التالية :



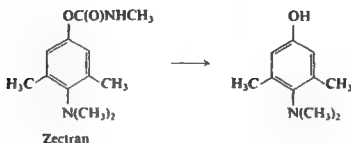
### تمثيل السموم الكرباماتية بالجسم (Carbamate Metabolism)

وبالأخذ بعين الاعتبار تمثيل السموم الكرباماتية بالحذر الواجب المحافظة عليه ومن وجهة نظر التقدير الخاص بتقنية الهجرة الكهربائية لألبومين السيرم البشري أحتوى على نشاط إنزيمي (Carbamtase) عند أي معدل من البارانيثروفينيل كاربامات والكارباريل .

وهذا النشاط فقير في الإنزيمات المحللة مائيا مثل إنزيم سيرم الكولين استيريز والاليستريز (Alliesterase) والأريل استيريز والكيومتريسين ولذا فمن المحتمل أن إنهيار الكربامات يمكن أن يلامسه بروتينات غير متخصصة وليست إنزيمية بالمعنى الحسى للكلمة ولكن يجب أخذ ذلك في الاعتبار قبل التقدير بأن بعض الأنسجة تحتوى على إنزيم محلل للكربامات :

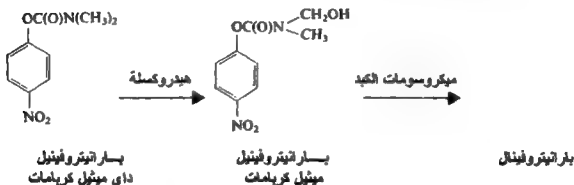
## ١ - إزالة الكربمة (Decarbamylation)

وهي إزالة مجموعة الكرباميك (  $-\text{CO}-\text{NHCH}_3$  ) من المركب من خلال عملية تحليل مائي يلامسها انزيم وهي من اكبر مسارات الهدم للسموم ذات النواة الكرباماتية

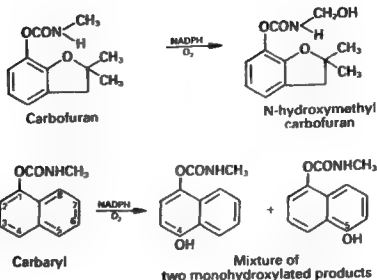


## ٢ - الهيدروكسلة (Hydroxylation)

حيث تحدث عملية هيدروكسلة لإحدى مجموعات الميثيل المعلقة على نواة النيتروجين كما بالمثال التالي :



ويلاحظ أن مركب البيرونييل بيوتوكسيد أو مركب (SKF525A) وبتركيز  $10^{-4}$  مولر يمكنه إعاقة التمثيل الميكروسومي حيث يعمل على زيادة تنشيط الفاعلية البيولوجية للجزيئي ( السمية ) .



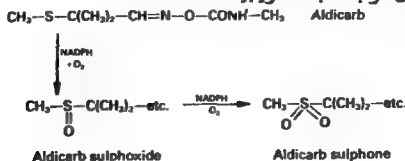
كذلك بجانب المركبين السابقين وجد المركبات التالية لها خاصة تنشط الفاعلية البيولوجية من خلال إعاقَة التمثيل الميكروسمي وهي :

١-مركب SKF525-A : ٢ - داي إيثيل امينو إيثيل - ٢,٢ - داي فينيل فاليرات

٢-مركب MGK 28 : ن-(٢- إيثيل هكسيل ) -٥- يوروثين - ٣,٢ داي كربوكسي إيميد

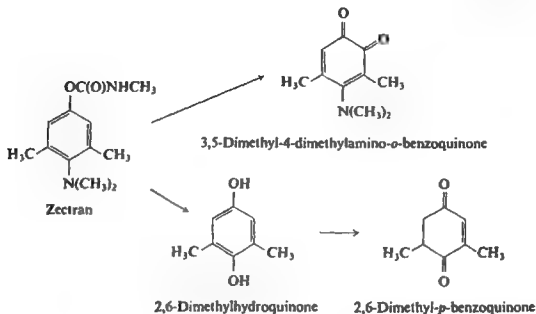
٣-مركب Lilly 18947 : ٢-(٥,٣ - داي كلورو - ٢ - بيغونيل أوكسي ) إيثيل داي إيثيل أمين

٣-أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Oxidation of side chain Sulfur) و فيها تتم أكسدة كبريت السلسلة الجانبية لنواة المركب إلى المشتق الأكسدي الأول : سلفوكسيد وباستمرار الأكسدة يتحول إلى المشتق الأكسدي الثاني : سلفون و خلال ذلك تزداد السمية تدريجيا وتتفاوت الاختيارية وفي نفس الوقت تقل درجة الثبات تدريجيا :



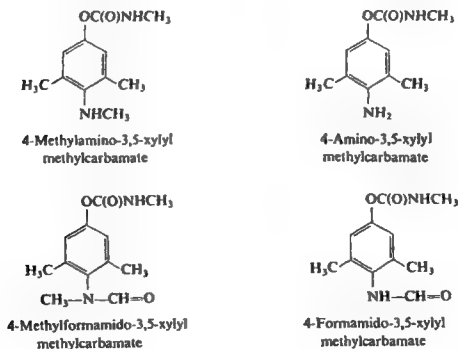
#### ٤- الأكسدة (Oxidation):

و هو ما يحدث مع مركب الزكتران حيث يتأكسد إلي ٦,٢-داي ميثيل هيدروكينون وبزيادة درجة الأكسدة يتحول إلي ٦,٢ - داي ميثيل بارا- بنزوكينون :

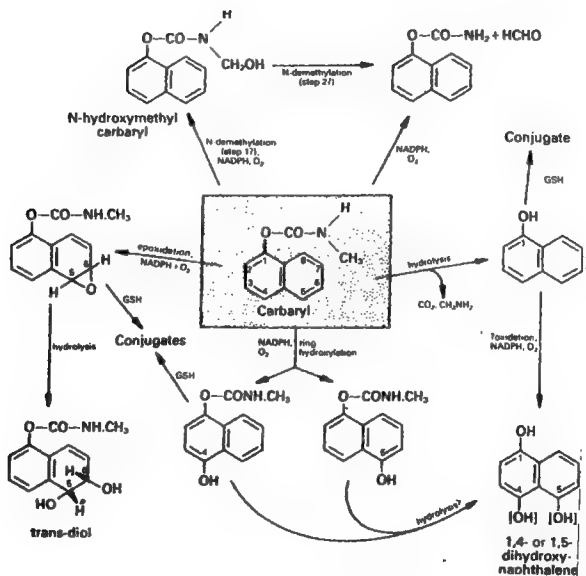


#### ٥- الإختزال (Reduction):

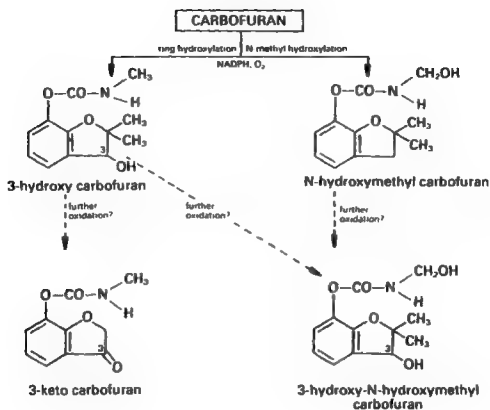
حيث يتم إختزال نواة ذرة النيتروجين إلي مجموعة أمينو أو غلي ميثيل أمينو



والخريطة التالية تمثل مسارات تمثيل مركبي الكاربایل و الكاربوفیوران فسی  
التدییات شكل رقم (١-١٦) و الشكل رقم (٢-١٦) علی الترتیب :



شكل رقم (١-١٦) : مسارات تمثيل مركب الكارباريل في التدییات



شكل رقم (١٦-٢) : مسارات تمثيل مركب الكاربوفوران



## الباب السابع عشر

السموم الهيدروكربونية العضوية  
الكلورونية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبى لها



## السموم الهيدروكربونية العضوية الكلور ونية آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها :

(Chlorinated Hydrocarbons, Mode of Action and Nervous System Response)

تعد أفراد عائلات مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية (المكلورة) مجموعة متنوعة من السموم البيئية (Environmental toxicants) تأثيرها الأولي يكون على الجهاز العصبي سواء بالفقاريات او الللافقاريات فهي ذات تأثير لاسم سام عصبي .  
والسموم الهيدروكربونية العضوية المكلورة مركبات تختلف في تركيبها البنائي ولكنها تتحد في كونها مركبات هيدروكربونية عضوية أساس تركيبها البنائي الكيميائي هو عنصر الكربون والهيدروجين والأكسجين والكلور ولهذا تتمتع أفراد عائلاتهما بالصفات العامة التالية :

### ١- مركبات تتمتع بدرجة ثبات عالية (High stability) سواء من حيث :

١-١- الثبات الكيميائي (Chemical stability):

وهو ما ينضج جليا في مواجهتها لعمليات التحول الكيميائية خاصة عملية الأكسدة (Oxidation) والتحلل المائي (Hydrolysis) والتحلل الضوئي (Photolysis) حيث ترجع درجة ثباتها الكيميائي العالي لطبيعة الروابط الكيميائية بين الذرات المكونة للجزيئي كالروابط الكيميائية بين ذرات الكربون أو الروابط الكيميائية بين ذرات الكربون والهيدروجين او بين ذرات الكربون والكلور .... والتي تحتاج لكمية كبيرة من الطاقة لكسرها تصل إلى حوالي ١٠٠ كيلو كالورى في حين ما تنتج من الطاقة ٥ كيلو كالورى مع الأخذ فى الاعتبار أن معدل ثباتها يزداد أكثر بزيادة المحتوى الكلوروني فى الجزيئي .

١-٢- الثبات الطبيعي : Physical stability:

حيث تتمكن جزيئات أفراد عائلاتهما المختلفة من البقاء لمدة طويلة فتميز بفترة بقاء طويلة (Long Residual Effect) خاصة بين

حييات التربة حيث تصل فترة بقائها إلى مدة تستراوح بين ٢-١٥ سنة كما تبقى في المسطحات المائية لعدة شهور أو بالأسطح النباتية أو بداخل الأنسجة لشهور وكذلك تراكمها في المكونات الدهنية بالأنسجة المختلفة .

٢-مركبات تتمتع بكونها فقيرة الذوبان في الماء حيث يبلغ معدل ذوبانها النسبي (Relative stability) بين ٠.٠٢ - ٠.٢ جزء في البليون (part per billion) (PPb) في نفس الوقت تذوب وبدرجة عالية في المذيبات العضوية خاصة مذيبات الدهون .

ومن الجدير بالذكر في هذا الصدد التنويه إلى دورها الذي تلعبه في إتهاك (violate) الجهاز العصبي كسموم عصبية لاسمة (Contact Neuro toxicant) من خلال أضرارها الدهني في أغشية الأنسجة الدهنية (Addipose Tissues) مما يعوق إنتقال نبضات العصب حيث يعتمد معدل إنتشارها بالأوساط البيولوجية (Biological media) على معدل توزيعها التجزيئي : زيت / ماء (  $\pi$  : Oil / Water - partition constant ) وهو معيار يركز على الصفات الطبيعية اللبوفيلية (Lipophilic Properties)

وتتضمن الصفة السابقة على أفراد عائلات هذه المجموعة من المركبات خاصية التراكم الحيوى (Bioaccumulation) في الأنسجة الدهنية بالأوساط البيولوجية مما يؤدي بدوره لتضخم حيوى (Biomagnification) حتى تصل في النهاية لأنواع الكائنات الحية الراقية والمتربة بقم السلاسل الغذائية ( Food chains : webs)

فتركيزه الحيوى (Bio concentrations) في الحيوانات والنباتات بالبيئة المحيطة ، وجنول رقم (١٧-١) فعل سبيل امثال مركب دوت (DDT) ومما كنانة (Analogus) كمركب دد (DDE) ذو معامل التجزيئي العالي بين الدهن والماء لذا يترام بالأنسجة الدهنية دون ظهوره في الاختبارات الكلينيكية ( السريري ) ولهذا يتركز في دهون اللحوم والألبان ومنتجاتها والبيض وقشور بيض الطيور كما تفرز في لبن الثدييات عند إرضاعهن لصغارهن .

جدول رقم ( ١٧-١ ) : التركيز الحيوى لمركب دنت ومُتَبَيِّاتِه فى الحيوانات  
والنباتات بالبيئة :

كمية المتبقيات		الكائن الحى الموجود بالمكون	المكون البيئى
القيمة القصوى	القيمة الدنيا		
٧٣	٠,٦٧	ديدان الأرض	التربة:
٢,٨١	٠,٣١	الخنافس	
٣,٧٠	٢,٣٣	البزاقات (Slugs)	
١٠٠٠٠٠	٢٠٠	(sea squirt)	المياة:
٧٨٠٠٠	-	أرانب برية ( sea hare )	
٧٠٠٠٠	٦٠	بطليونس (حيوان رخوي) Clam	
٢٨٠٠	٢٨٠	روبيان :جمبرى (Shrimp)	الغذاء:
١٤٤	-	سرطان مائى (Crabs)	
٩٧	١٧	سمك ( cray fish )	
١٤٨٠	-	القواقع (snails)	
١٦٦٦٦	٢٥٠	بلاكتون (plankton)	
٨٩٩٣٠٠	٥	الأسماك (fish)	
٣٣	٠,٣٤	الطحالب (Algae)	
١٠٠,٠٠٠	٠,٤٥	النباتات المائية (aquatic plants)	
٢,٩١	-	طائر الحجل (pheasants)	
٤,٥	٢,٦	ديك الخشب ( wood cock )	
٢,١	-	عقاب :نمرأصلع (bald eagle)	
٠,١	-	المخ (Brain)	
١,٩	-	الكبد (Liver)	
٣٥,٧	-	الدهون (Fats)	

و توجد وكذلك متبقياتا وبتركيز  $10 \times 10^{-6}$  جزء في المليون (وتزداد نسبتها في الغبار الجوى فتصل  $3$  وجزء في المليون فى حين تصل بالمسطحات المائية كالمياه العذبة  $10 \times 10^{-4}$  جزء في المليون والمياه المالحة بالبحار  $10 \times 10^{-2}$  جزء في المليون وبالتربة بصفة عامة  $10 \times 10^{-2}$  جزء في المليون وتزداد هذه النسبة (التركيز) بالتربة الزراعية فتصل فى بعض الاماكن الى  $2$  جزء في المليون ) وإذا ما أخذنا فى الاعتبار فى هذا الصدد درجة الثبات العالية والتي تتراوح لبعض أفرادها من  $30-40$  سنة وكذلك أيضا مقدرتها على التراكم بمكونات النظام البيئى (Environmental components) والتراكم الحيوى فإنه يمكننا تصور مدى الخطورة التى تصل اليها تلوث مكونات النظام البيئى .

وتزداد الفاعلية البيولوجية لأفرادها (Biological activity) بدخول الحلقات العطرية (Aromatic rings) فى التركيب البنائى لجزيئاتها مما يشير لأهمية الارتباط بين هذه الحلقات وأستبدالها وطبيعة المستقبل الحيوى (Bioreceptor) أو المستقبل البيوكيمائى (Biochemical receptor)

٣- تتمتع مركباتها بإنخفاض معدل تطايرها بدرجة ملحوظة (Volatilization rate) حيث يصل إلى  $10 \times 10^{-5}$  مم ز /  $20$  م

والنقاط الثلاث السابقة عندما تتجمع وتتوافر فى تركيبه بنائية لجزيئى فغالبا ما يتيح له أثر متبقى طويل فى الوقت فإنها تظهر شكل وحجم جزيئى معين له أثره على كلا من الصفات الطبيعية والكيميائية للجزيئى وأثر ذلك على النفاذية والتخلل خلال جسم الكائن وإمتصاصه ووصوله لمكان التأثير (Site of action) بالمستقبل الحيوى أو البيوكيمائى والذي غالبا ما يكون بروتينى إنزيمى (يتربك فى بنائه الأولى من سلسلة ببتيدية طويلة ذات ترتيب منظم ومتعاقب من الأحماض المرتبطة ببعضها بروابط ببتيدية وهيدروجينية وكبريتية مما يكسبها التركيب الثانوى والثالثى : البعد الثالث الفراغى المتخصص ، حيث تنشأ عن تداخل وتفاعل جزيئى المركب مع المستقبل تأثيرات سامة عكسية وغير عكسية (Reversible & Irreversible)

تتراوح بين روابط تساهمية اشتراكية تبلغ قوتها ١٠٠ كيلو كالورى / مول وهى أقوى من قوى التجاذب الإليكتروستاتيكي لذا ترتفع سميتها كثيرا لأغلب صور الحياة فى حين أن الروابط الغير تساهمية (Non- covalent bond) لها فرصة التثكك عقب الإنتقال والتوزيع وإعادة التوزيع مثل قوى الإرتباط الأيونية وثنائية القطب .

#### ١- عائلة مركب الددت ومتشابهاته ومماكانته (DDT, Isomers and Analogues)

إستخدام مركب الددت وعلى نطاق واسع (Broad spectrum) ولفترة زمنية طويلة فى مجال مكافحة الآفات الحشرية والحيوانية علاوة على إستخدامه فى مجال الصحة العامة (Public Health) للتخلص من ناقلات الأمراض الوبائية (Epidemiology disease vectors) كالتيڤود والكوليرا والمالاريا والطاعون وشجع ذلك تمتعها بدرجة سمية منخفضة للتدييات والحيوانات ذات الدم الحار (Warm blooded animals) ولهذا لعب دوره السحرى المعجزة أثناء الحرب العالمية الثانية كما وصفه تشرشل حيث أستخدم أثناء الحرب تعفيرا على على رؤوس جنود قوات الحلفاء للقضاء على ناقلات الأمراض ( القمل - البراغيث ) لحمايتهم من إنتقال التيفود والطاعون والتيتانوس بين أفراد جنود التحالف حتى ظل إستخدامه حكرا على الحلفاء أبان الحرب فقط .

فقد أشارت الدراسات بأن متوسط المأخوذ منه يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) خاصة من عائلة مركب الددت ومشابهاته ومماكانته بالشخص الأمريكى ٠.٠٣ مللج / ٧٠ كج / يوم .

وكما سبق فمتميقات هذه المجموعة من المركبات تؤثر كثيرا على الصفات الطبيعية والكيميائية للتربة كما تؤثر على الميكروفلونا بالتربة كذلك فلها تأثير سئى على الطيور والأسماك والأعداء الحيوية (Natural enemies) لانتشارها فى الهواء الجوى ، جدول رقم (١٧-٢) .

وكما سبق تفرز هذه المركبات ومتبيقاتها بلبس الأمهات الثدييه لصغارها الرضع كما أن بعضها ينتقل خلال المشيمة من الأم إلى الأجنة .

جدول رقم (١٧-٢) :تركيز السموم الهيدروجينية العضوية المكلورة في الهواء :

هواء مدينة لندن (Abbott, 1966)	هواء مدينة Barbados (Risebrough)	المركب
١٠ × ٣,٨	١٠ × ٤,٥	بارا-بارا-دنت (p,p - DDT)
١٠ × ٧,١	١٠ × ١,٤	بارا-بارا-ددا (P,P-DDE)
-----	١٠ × ٥	أورثو-بارا-دنت (O,P - DDT)
١٠ × ٣,٨	١٠ × ٤,٣	بارا-بارا-ددا (P,P,DDD)
١٠ × ٢,٦	١٠ × ٥,٤	ديلدرين

وتتحدد مسارات إتھيار أفراد هذه المجموعة (Degradation pathways) سواء أكان إتھيار طبيعي : تحول طبيعي (Transformation) أو تحول حيوي (Metabolism : Biotransformation) في مسارات هي ،شكل رقم (١٧-١) :

- أ- مسار هدمي بنزع جزيئي كلوريد الهيدروجين (Dehydrochlorination) وذلك لقرب ذرة الكلور من ذرة الهيدروجين سواء أكان الهدم بفعل العوامل البيئية أو الكائنات الحية المختلفة خاصة الهدم نتيجة الفعل الميكروبي (Microbial effect) أو بفعل إنزيم الديهيدروجينيز .
- ب- مسار هدمي بإزالة ذرة الكلور أو أكثر (Dechlorination)
- ج- مسار هدمي بإدخال مجاميع هيدروكسيلية (Hydroxylation) والذي يؤدي لزيادة الطبيعة القطبية لأفراد هذه المجموعة وهو بدوره ما يسهل هدم المركب لمركبات أخرى غالبا ما تكون أكثر قطبية تمهيدا لإخراجها من الجسم مثل المماكن ددا : (DDA)







أما الأعراض الهستولوجية فتظهر في صورة ذوبان مجارى الألياف العصبية وتحلل الأنوية وخلايا المخ والعقد العصبية وتكتل الكروماتين النووى بالخلايا العصبية وتحلل أجسام جولجي وتخريب الالتقاعات العصبية العضلية كذلك فأعراضها المزمنة (Chronic symptoms) تشير أيضا لتأثيرها على الجهاز العصبى والمؤدى لتتهيج معوى (Gastro Intestinal Irritation) وفقدان الشهية (Anorexia) ودوران وغثيان (Nausca) ونقص بالوزن وإجهاد (Fatigue) وأنيميا تؤدى لصداع (Headeche) لإضطراب المخ ومراكز الحركة بالقشرة المخية . كما تظهر تغيرات في صورة موت موضعى (Local necrosis) الكبد ونقص عدد كرات الدم البيضاء وتضخم وزيادة وزن الكبد (٤٠%) وتظهر متبقيات المركب في البول واللبن .

وكما سبق فللمركب الدنت خاصة درجة ثبات عالية جدا (High stability) فتصل فترة بقاء مخلفاته لأكثر من ٤٦ سنة فكانت الكمية المتبقية من مخلفاته على الأسطح بعد مرور ١٧ سنة هي ٣٩ % من الكمية الأصلية وبجانب الأثر المتبقى الطويل فله ضغط بخارى منخفض فيبلغ  $1.0 \times 10^{-5}$  نيوتن / م<sup>٢</sup> .

وينتمى المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) الى مرتبة السمية الاولى (Class : I) وهو شديد السمية جدا (Extremely toxic) فتبلغ قيمة أقصى تركيز مسموح بتواجده فى هواء منطقة عمل (Maximum Allowable Concentration : MAC wz) هو ٠,١ مللج/م<sup>٣</sup> هواء ويبلغ أقصى تركيز مسموح بتواجده فى المياه المستخدمة فى الشرب أو فى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses : MACw) هو ٠,١ مللج / لتر ماء

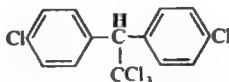
أما الحد المسموح بتناوله يوميا مع الغذاء أو مياه الشرب (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٠٥

وتتراكم جزيئات المركب حيويًا (Bioaccumulation) فى الأنسجة الدهنية كما أنه يفرز مع لبن الأمهات الثديية مما له خطورته البالغة على صحة الرضع الصغار فمستوى الأمان المسموح به باللبن ٠,٠٠٥ وباللحوم ٥,٠ وبالحبوب ٠,١ مللج / كج ( جزء فى المليون ) .

ولمركب الدنت معامل حرارى سالب (Negative temperature coefficient) فتزداد سميته وفعاليته البيولوجية بانخفاض الحرارة ولهذا فهو شديد السمية على الحشرات ويكون أقل سمية على درجات الحرارة المرتفعة أى مع نوات الدم الحار من الحيوانات كما يؤثر على الطيور والأعداء الحيويه والأسماك . ولمركب دنت ثلاث متشابهات (Isomers) تتفاوت كثيرا من حيث درجة سميتها وثباتها وهى :

#### ١- المشابه بارا-بارا-دنت (P,P-DDT):

- حيث يكون موضع ذرتى الكلور بالحلقتين فى الموضع بارا
- وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران بالغم (LD<sub>50</sub>) ٢٥٠ ملج/كج فهو اعلى المشابهات الثلاثة سمية وتعزى إليه الفاعلية البيولوجية كسم عصبى لامس يؤثر على إنزيم ATP-ase
- وتبلغ نسبته فى المركب من ٦٥ - ٨٥%
- أما فترة بقاء ٩٥% من متبقياتته (١٠.٩٥) هى ٣٠ - ٤٦ سنة حيث أن الروابط المكونه للجزيئى هى روابط كربون - كربون (C-C) وروابط كربون وكلور (C-Cl) وكربون وهيدروجين (C-H) وكلها روابط تحتاج على الأقل إلى ١٠٠ كيلو كالورى لكسرها .



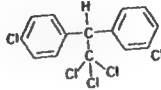
1,1,1-TRICHLORO-2,2-BIS(p-CHLOROPHENYL)ETHANE

- يتراكم المشابه بالأنسجة الحيوية خاصة الأنسجة الدهنية كما يفرز بلبين الأمهات الثديية لصغارها بلبين الرضاعة .
- ويصل الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI : Allowable Daily Intake) هو ٠.٠٢ ملج / كج / يوم
- يتحول (يمثل) حيويا فى الثدييات (Mammals : M) وتحت الظروف البيئية تحولا طبيعيا (Trans formation) كما تمثله المعاملات التالية :



## ٢- المشابه أورثو - بارا - ددت (O.P- DDT):

- حيث يكون موضع إحدى ذرتى الكلور بالحلقين فى الوضع أورثو و الثانية بالوضع بارا
- والمشابه أورثو بارا أقل فى سميته من المشابه الأول بارا بارا - ددت
- تبلغ نسبة المركب ١٠-١٥ %



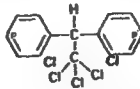
1,1,1-Trichloro-2-(o-chlorophenyl)-2-(p-chlorophenyl) ethane

(p,p'-DDT)

- والمشابه أورثو - بارا أقل ثباتًا من المشابه بارا - بارا حيث يبدأ فى التحلل الحرارى فترجة انصهاره ٧٤م
- يتحول حيويًا ( يمتل ) بالندييات والنبات الى ممثلات أقل سمية وثبات

## ٣- المشابه أورثو أورثو - ددت (O,O- DDT):

- حيث يكون موضع ذرتى الكلور بكلتا الحلقين بالموضع أورثو
- ٢و٢ بس ( أورثو كلوروفينيل ) ١,١,١ - تراى كلوروايثان  
[2,2-bis ( O-chlorophenyl ) 1,1,1-trichloro ethane]
- أقل المتشابهات سمية وتبلغ نسبته بالمركب ١% درجة انصهاره ٩٣%



1,1,1-Trichloro-2,2-bis(o-chlorophenyl) ethane

مما سبق يتبين كيف يلعب تصميم تركيبة الجزيئى ( Structure design ) دورها الفعال من حيث السمية ومحاولات إكتشاف ممانكات أخرى فعالة للمركب علاوة على شرح آلية فعلها فالوصول لأقصى تفاعل متداخل بين تصميم هذه التركيبية والمستقبل الحيوى يجب وأن يكون الحجم الكلى للجزيئى يساوى مجموع أحجام المجاميع المكونة للجزيئى :



أى الحجم الكلى للجزيئى  $L + Z + Y + X =$

حيث يعد هذا الحجم الكلى للجزيئى حجم حرج وأى إتحراف عنه يؤدي لإنخفاض التفاعل المتداخل وبالتالي السمية لعدم حدوث إطباق ( Fitting ) قوى وجيد على سطح المستقبل حيث شكل وحجم الجزيئى الجديد لم يكن مطاوع (Felllexible) لشكل أو لإطار العمل الخارجى (Outer frame work) فعند استبدال المجموعة (X) أو (Y) بالمجموعة (M) والمتماثلة معها فى الحجم والسمية لنرة الكلور تقريبا لم تؤدي لتغير فى سمية المركب أما عند استبدال المجموعة (X) بالمجموعة (L) ذات الحجم الأكبر من نرة الكلور و عند إستبدال المجموعة (Y) بالمجموعة (Z) ذات الحجم الأصغر من نرة الكلور أدى ذلك لضياع سمية المركب .

وباختيار ٢٥ مركب ممانك لمركب ددت ولهم نفس التركيبية البنائية العامة حيث (X) و (Y) مجاميع هالوجين أو ألكوكسى أو ألكيل أو ثيوألكيل ، ثم حساب معاملات الإتحدار لها وقياس معامل الإرتباط بين التركيب والسمية بدون إضافة أو بإضافة المنشط ببرونيل بيوتوكسيد (piperonyl butoxide) ثم الحصول على المعادلتين :

$R$	$S$	$N$	
٠,٧٣٦	٠,٤٠	٢٥	$1,65 + Es 1,02 + 2,24 = LD_{50}$ لو
٠,٨٧٤	٠,٣١	٢٥	$٠,٨٥ + Es ١,٨٥ + ٢,٦٩ = LD_{50}$ لو

حيث وجد أن أعلى ارتباط يكون بين ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) و (E<sup>s</sup>) والمشير لأهمية العلاقة بين شكل وحجم الجزيئي الفراغي والسمية ، وهو ثابت مشتق من ثابت معدل التحلل الحامضي والقاعدي للإسترات :

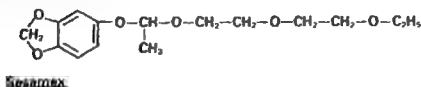
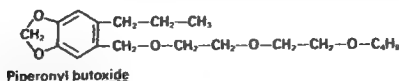
$$\text{ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es)} = \text{لو } a(K/K_0) = \text{لو } b(K/K_0) - P^* \delta^* \\ (\text{Esteric Substitution constant : Es})$$

حيث : K<sub>0</sub> . K هي ثابت معدل التحلل للمركب الغير مستبدل والمستبدل :  
P\* هي ثابت التفاعل ويمثل لقيمة (P) بمعادلة هامت  
حيث تأخذ العلاقة بين النشاط التركيبي والفاعلية (Es) شكل قطع مكافئ (Parabolic) شكل رقم (١٧-٤)

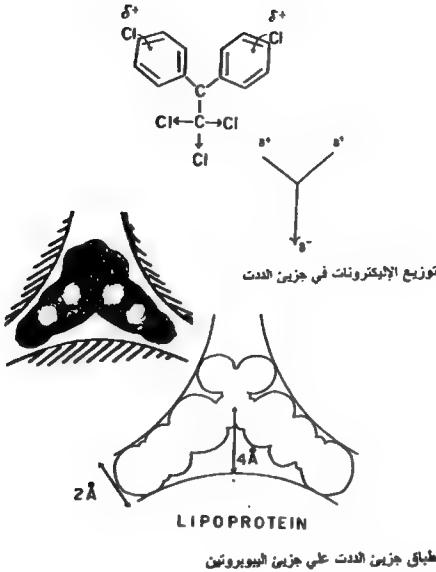
مما سبق نستنتج أن مأكنات مركب الدنت الأصغر منه أو الأكبر منه غير فعالة (Inactive) ، ومع وجود ظاهرة الرنين (Resonance) بالمركب يمكن إهمال قيمة (Es) وباعتبارها تساوى صفر فتصبح المعادلة :

$$\text{ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es)} = \text{لو } b(K/K_0) = P^* \delta^*$$

ولقد لوحظ أن استخدام المنشط بيرونييل بيوتوكسيد أدى لتحسين الارتباط حيث أن المنشط مثبت قوى لنظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase . MFO) والذي يمثل جزيئي المركب تأكسديا فتظهر فاعلية الجزيئي بتنشيط النظام الإنزيمي المؤكسد له (أو المثبط له) ولهذا تعد السمية المنشطة مقياس جيد للسمية الداخلية (Intrinsic toxicity) والتي تخفض السمية للحد الأدنى للتأثيرات التمثيلية .







شكل رقم (١٧-٤): موديل إفتراضى يوضح إمكانية إنتطابق مماكنات الددت والمحتوية على مجاميع مختلفة على المستقبل

وطور Holan نظرية موقع المستقبل لشرح الفاعلية البيولوجية (السمية) من خلال مركب الددت ومماكنه بار-١ إيثوكسى ولكلاهما سمية متساوية وإمكانية إنتطابق (Fitting) على المستقبل الحيوى بسهولة فالحجم المحدد بموقع المستقبل لمجموعة الهالوجين أو الألكوكسى المستبدلة على الحلقة ، فالخط الواصل ( المتصل ) ، شكل رقم (١٧-٥) يشير لقوى فان درفالس والمحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسى السالبة ثنائية القطب (Negative atom dipoles) ومن هنا يمكن لجزيئ الددت ومماكناته القدرة على توزيع نفسه فى غشاء العصب الليوبروتينى ويتداخل معه فترتبط الإستبدالات بحلقة الفينيل بطريقة البروتين ربما خلال الشحنة المنتقلة للمعقد (Charge transfer complex) حيث

تكون الحالتين عموديتين على تجويف المستقبل أما السلسلة الجانبية (  $CCl_3$  ، أو الداي كلورو سيكلو بروبان فتثبت نفسها جيدا فى قناة غشاء العصب وبهذا الوضع يحث جزيئى دنت القناة لتظل مفتوحة فتتقصد أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة .

وقوى فاندرفالس قوى تجاذب ضعيفة بجميع الجزيئات القطبية والغير قطبية والتي تقتصر للقطبية الدائمة ، لذا تزداد أهمية وجودها بجزيئات السموم الغير قطبية فهي قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزيئات وتوزيعها الفراغى فتحدث إزاحات لحظية تؤدي لقطبية مؤقتة تؤدي لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئى ، وتلعب هذه القوى دورها فى التفاعل بين الجزيئات الداخلية ومواد التفاعل الإنزيمية. وكلما زاد تفرع السلسلة بالجزيئى تنخفض قوى فان درفالس لصغر مساحة حجم الجزيئى فيقل الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزيئات. والمركبات المحتوية على هذه القوى تزداد نشاطها لمقدرتها على الارتباط بالجزء المحب للنواة بزيادة طول السلسلة وحتى ست ذرات كربون ثم تقل وتظهر مثل هذه القوى بوضوح بالإحلالات الساحبة للالكترولونات ذات التأثير الحسى السالب (I - : Inductive effect)

ويعتمد إنتشارها على تجزئتها أى على معيار ثابت التجزئى زيت / ماء (Oil / water Partition Constant :  $\pi$ ) وهو معيار يركز على الصفات الطبيعية لها (الليبوفيلية) حيث :

$$a = CP_x \text{ لو } b + p$$

حيث  $p$  : معامل التجزئى زيت / ماء و يصنف لليبوفيلية المركب عن طريق قياس التأثيرات الهيدروفوبية للجزيئى .

$c$  : التركيز اللازم من جزيئات المركب لإظهار الإستجابة

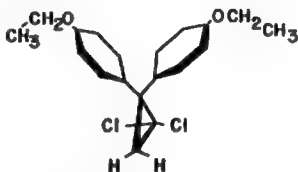
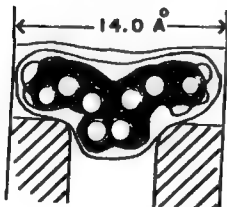
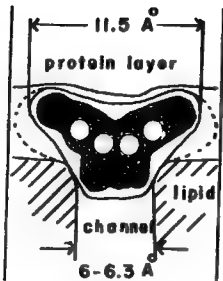
$a$  و  $b$  : ثوابت

وتكون بذلك الطاقة الحرة اللازمة للتغير الناتج عن الإستبدال لصورة أخرى هي :

$$\pi = P_x \text{ (المركب المقابل والمحتوى على المجموعة المراد إستبدالها)}$$

حيث  $P$  : معامل تجزئى أوكتانول/ماء

$\pi$  : مماكن لثابت هامت



شكل (١٧-٥) : قوي فان در فالس المحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسي السالبة ثنائية القطب

ومن المناقشة المقترضة السابقة يتبين أن إجراء أي استبدال بالجزئى  
يؤدى إلى تغير شكل وحجم والوزن الجزيئى ، أى يؤثر على هذه العوامل  
الثلاثة معا مما يؤثر بدوره على درجة السمية :  
• فاستبدال ذرات الكلور بالحلقتين العطرتين بنرات هالوجين آخر يؤدى  
لتغير السمية (الفاعلية البيولوجية) تبعاً للتمسلس التالى :

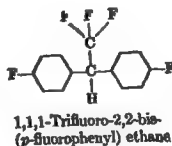
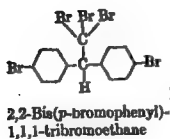
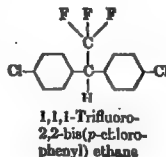
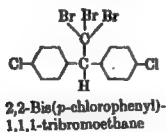
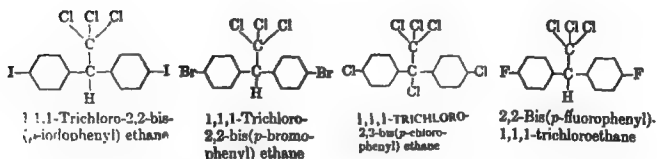
فلور < كلور < بروم < يود

← اتجاه انخفاض السمية و هو نفسه اتجاه زيادة القطر الذري لذرة الهالوجين

حيث أعطى الفلور مركب أشد سمية عن الكلور بمركب الدنت لكنه يتأذرت  
(Hydrated) علاوة على أنه عالى السمية للتدبيبات ونوات الدم الحار .  
• اما بالنسبة لمجموعة النترأى كلوروايثان فوجد أن سمية المركب تصل  
أقصاها تبعاً للترتيب التالى أيضا :

الفلور < الكلور < البروم < اليود < الميثيل < الميثوكسي < النيترو < السيانيد

مع الأخذ في الاعتبار أن عمليات التمثيل (Metabolism) لجزيئي السددت ينتج عنها ممثلات (Metabolites) هي في الواقع ممانكات للمركب تتفاوت في درجة سميتها تبعاً لبنائية تركيبها وهو ما يتوقف بدوره على شكل و حجم و الوزن الجزيئي للممثل الناتج :





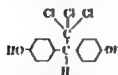
2,2-bis(4-chlorophenyl)-  
2,2-bis(p-chlorophenyl)-  
1,1,1-trichloroethane  
( $\alpha,\alpha'$ -DDE)



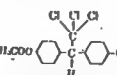
2,2-bis(α-chlorophenyl)-  
1,1,1-trichloroethane  
( $\alpha,\alpha'$ -DIT)



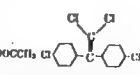
2,2-bis(p-chlorophenyl)-1,1,1-  
trichloroethane



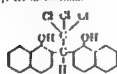
2,2-bis(4-hydroxyphenyl)-  
1,1,1-trichloroethane



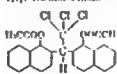
2,2-bis(acetoxypheyl)-  
1,1,1-trichloroethane



2,2-bis(p-chlorophenyl)-  
1,1,1-trichloroethane



1,1,1-Trichloro-  
2,2-bis(1-hydroxy-  
naphthyl) ethane



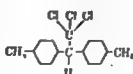
1,1,1-Trichloro-  
2,2-bis(1-acetoxy-  
naphthyl) ethane



1,1,1-Trichloro-  
2,2-bis(2-hydroxy-  
naphthyl) ethane



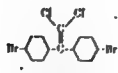
(1,1,1-Trichloro-2-  
methyl-2-propenyl)



1,1,1-Trichloro-2,2-  
di-p-tolyl ethane



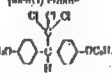
1,1,1-Trichloro-  
2,2-bis(p-tolueno-  
phenyl) ethane



1,1,1-Trichloro-2,2-  
bis(p-bromophenyl)  
ethane



1,1,1-Trichloro-  
2,2-bis(p-chloro-  
phenyl) ethane



1,1,1-Trichloro-  
2,2-di-p-methoxy-  
phenyl ethane

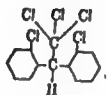
وبناء على الإستبدالين السابقين تناول كثير من العلماء شرح آليات (ميكانيكيات) فعل جزيئات هذه السموم بناء على تركيبها البنائي و الفراغي و هي :

#### • نظرية لالوجر (Louger theory) :

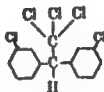
حيث أعزيت سمية مركب الددت إلى الموائمة العالية بين جزيئي المركب و الكوليستيرول كمكون عام للأنسجة العصبية حيث توقع حدوث دمج بعض الليبيدات الهامة في الخلية العصبية والتي تسبب حالة من الإثارة (Excitation) وذلك لإحتواء جزيئي المركب على :

#### ١- مجموعة ٢,٢ - بس بارا - كلوروفينيل :

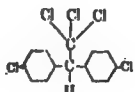
ولقد إعتبرها المجموعة الخاصة بالنشاط السام للجزيئي نتيجة إرتباطها بالجزيئي البروتيني في غشاء محور العصب (Axon membrane) . ولهذا يؤدي الإختلاف في موضع ذرتي الكلور بها إلي تكوين مشابهاة (Isomers) متقاوئة السمية حيث كان : المشابه : بارا - بارا أكثر سمية من المشابه : ميتا- ميتا و الذي بدوره أكثر سمية من المشابه : أورثو - أورثو .



أورثو-أورثو



ميتا-ميتا



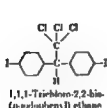
بارا-بارا

ويلاحظ أن هذا الترتيب هو نفسه اتجاه زيادة حرية الدوران لجزيئي المركب حول محوره وهو ما يتيج للمركب السام أو الملوث تثبيت نفسه جيدا علي سطح المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي وهو كالتالي :

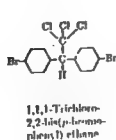
بارا - بارا أكثر في حرية الدوران عن المشابه أورثو - بارا و الذي بدوره أكثر حرية في الدوران عن المشابه أورثو - ميتا والأخير أكبر بدوره عن أورثو - أورثو .

أما عند إحلال هالوجين آخر غير الكلور بالموضع بارا -بارا أعطى مماكانات (Analogus) لها فاعلية بيولوجية متفاوتة كما يلي :

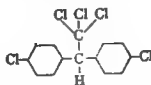
الممكن : بارا-بارا فلور < الممكن : بارا -بارا كلور < الممكن : بارا-بارا بروم < الممكن : بارا -بارا يود .



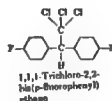
بارا-بارا يودو



بارا-بارا برومو



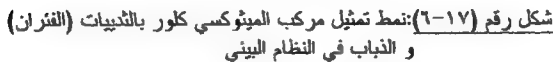
بارا-بارا كلورو



بارا-بارا فلورو

وهو ما يتمشى مع العلاقة العكسية بين السمية (الفاعلية البيولوجية) وحجم الهالوجين وهو ما يشير لوجود علاقة بين التركيب الكيميائي فى الجزيئ (نوع ذرة الهالوجين : نصف قطرها ) والفاعلية البيولوجية .

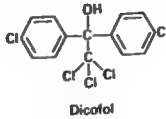
أما عند إستبدال الكلور بمجاميع ألكيل أو ألكوكسى فتؤدى لتكوين مماكانات تتفاوت فى درجة سميتها حيث كان أقواها هو إستبدال الميثوكسى (CH<sub>3</sub>O) حيث تكون المركب ميثوكى كلور (Methoxychlor) ، شكل رقم (١٧-٦) حيث بلغت الجرعة القاتلة للنصف بالغم للفئران (LD<sub>50</sub>) ٦٠٠٠ ملغم/كجم وهو سم لاس عصبى يتميز بصدمة عصبية سريعة عن مركب ددت (Knock down) كما أن له تأثير معدى . وتبلغ سميته ٥٠ / ١ من سمية مركب الددت و لكنه يتميز عن مركب الددت بأنه لا يفرز بالبن كما بمركب ددت سواء بلبن الأمهات البشرية أو الحيوانية كما أنه لا يتراكم بالأنسجة الدهنية مما أدى لإستخدامه فى مكافحة الآفات الطبية و البيطرية . و يؤدى مركب ميثوكسى كلور إلى خلل فى الأداء الوظيفى بالمحور العصبى كما أنه يثبط إنزيم ATP-ase كما يؤثر على الأسماك (٠,٠٤ جزء فى المليون) (No Effect Level : NEL) أى تأثيرات



2.



بمجموعة هيدروكسيل أعطى مركب الكلثين أو الديكوفول (Kelthane Dicofof) و تبلغ قيمة الجرعة القاتلة للنصف للفران بالفم (LD<sub>50</sub>) ١٤٩٥ ملج /كج من وزن الجسم و هو سم عصبي لاس و متفرد في فاعليته لكل أطوار الحلم كذلك فعال للقراد و أكاروس النخيل (Miticide) و يتميز بأثره المتبقي الطويل لكن يعيبه سميته للنحل و المفترسات و المتطفلات .

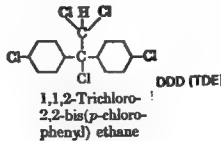


أما حد التناول اليومي المقبول (ADI) فيبلغ ٠,٠٢٥ ملج /كج / يوم أما مستوى الأمان المسموح على الخضار ٠,٢ و بالثمار و الموالح ٢,٠ و بالشاي ٥,٠ جزء في المليون . ويتحلل سريعاً بالوسط القلوى .

## ٢- مجموعة تراي كلورو إيثان:

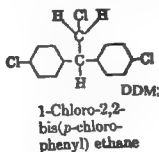
وهي مجموعة مذيبة للدهون بالمحور العصبي (neuro axon) فتوجد بذلك التأثير اللامس للمجموعة فتذيب سطحه و تشوهه فتتخفص نفاذية أيون الصوديوم للداخل أى تزداد نفاذية العصب لأيونات الصوديوم ، لذا فعلاج هذه الحالة فإن أيونات الكالسيوم تضاد هذه السمية و عليه فأى إستبدال بهذه المجموعة يؤدي لتغير واضح فى مستوى السمية للجزيئى

٢-١- إحلال ذرة الهيدروجين محل إحدى ذرات الكلور الثلاثة يؤدي لتكوين الماكن ( 2,2-bis (p-chloro phenyl) 1,1-dichloro ethane : DDD ):

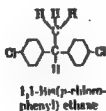


وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران المعاملة عن طريق الفم ( $LD_{50}$ ) ٣٤٠٠ ملج / كجم من وزن الجسم فسميته تبلغ ١٠ / ١ من سمية مركب الدت و مقاوم للتحلل الضوئي الهادم له (تأثير الأشعة فوق البنفسجية) و يلعب دوره بتأثيره كسم عصبي لامس (Contact neuro poison) وتكون أعراض السمية الحادة في صورة نعاس (Lethargy) ويدون إنقباضات (Convulsions) أما أعراض السمية المزمنة (Chronic toxicity) فتكون في صورة ضمور في قشرة : لحاء الأدرينال (Adrenal cortex atrophy) وتخریب في الكبد علاوة على باقى أعراض مركب الدت.

٢-٢-٢- أما عند إحلال ذرة هيدروجين ثانية محل ذرة كلور مجموعة : تراى كلورو إيثان فإنه يتكون المماكن دم (2,2-bis (p-chloro phenyl) mono chloro ethane : DDM) وهنا تنخفض سميته لأكثر من نصف المركب الأصلي حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم ( $LD_{50}$ ) ٤٧٠٠ ملج / كجم ٤٧٠٠ و مقاوم لتأثير الأشعة فوق البنفسجية .

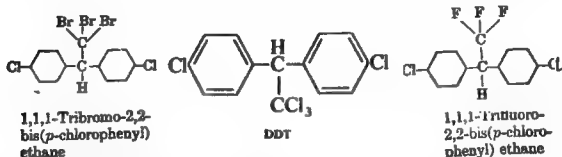


٢-٣-٢- أما عن إحلال ذرة هيدروجين ثالثة محل ذرة الكلور الثالثة بمجموعة تراي كلورو إيثان يتكون المماكن الغير فعال بيولوجيا ددايثان (1,2,2-bis (p-chloro phenyl) ethane : DDEthane)

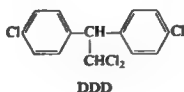


٢-٤- أما عند إستبدال ذرات الكلور الثلاثة في مجموعة تراي كلورو إيثان بهالوجين آخر أعطى مماكنات متفاوتة في درجة سميتها تبعاً لنوع الهالوجين و المتوقف علي نصف القطر الذري وكانت حسب الترتيب التالي :

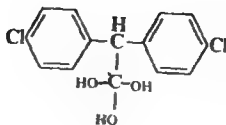
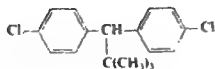
ممكن الفلور أكثر سمية من ممكن الكلور و الذي بدوره أكثر سمية من ممكن البروم و الأخير أكثر سمية عن ممكن اليود



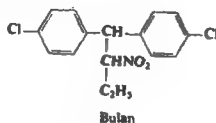
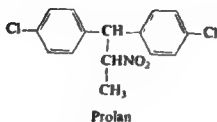
٢-٥- أما عند إزالة جزيئي كلوريد الهيدروجين من جريئي السدنت يتكون المماكن ددإ [2,2-bis (p-chloro phenyl) 1,1-di chloro ethylene : DDE] وهو مماكن عديم الفاعلية البيولوجية (السمية) لوجود الرابطة الزوجية والتي تعيق حرية جزيئي المركب حول محوره (Rotation)



٢-٦- أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl<sub>3</sub>) أي إستبدال ذرات الكلور الثلاث (حيث قطر ذرة الكلور ١,٨ أنجستروم ) بثلاث مجاميع هيدروكسيل (حيث قطر مجموعة الهيدروكسيل ١,٧ أنجستروم ) أو بثلاث مجاميع ميثيل (حيث قطر مجموعة الميثيل ١,٢ أنجستروم ) أدى لتكوين مماكنات متآدرته و أقل سمية .

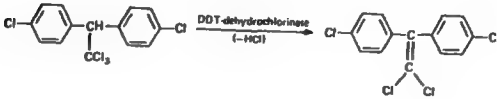


٢-٧-أما عند إستبدال مجموعة تري كلورو إيثان ( $\text{CCl}_3$ ) بمجموعة نيترو بروبان (Nitro propane) أدى لتكوين مماكن البرولان 2 (2,2-bis (p-chlorophenyl) 2-nitro propane Prolan) وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغ (LD<sub>50</sub>) والمركب أكثر فاعلية من مركب الددت في مكافحة المن و التريبس وله أثر متبقى طويل و بعض الصفات الجهازية مما أدى لزيادة تأثيره ويعمل كسم عصبي لأمس . أما عند إستبدال مجموعة تري كلورو إيثان ( $\text{CCl}_3$ ) بمجموعة نيترو بيوتان أدى لتكوين البيولان 2 (2,2-bis (p-chlorophenyl) 2-nitro butane Bulanc) وهي أكثر فاعلية بيولوجية و يسوق مخلوطا مع المركب السابق ونسبة ٢٦,٥ % : ٥٢,٥ % على الترتيب :



• نظرية مارتن ووين (Martin & wine theory) :

حيث أعزيا السمية لطبيعة الإستبدالات في الجزيئى و المؤثرة على مستوى السمية سواء بالتأثير الإليكتروليتى أو بعامل الذوبان فى الليبيد . فمجموعة التراى كلورو إيثان هى المسببة للسمية حيث بعد دخول جزيئى المركب ووصوله إلى مكان التأثير ينطلق منها جزيئى كلوريد هيدروجين (HCl) عند المراكز الحيوية (Site of action) والدليل على ذلك أن مركب : ٢٢-بىس (بارا-كلورو فينيل) ٢ و ١ او ١-تترا كلورو إيثان مركب غير سام لعدم قدرته على إنفراد جزيئى كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية رغم توافر متطلبات نظرية لوجر به من حيث تركيبة البنائى ولكن ظهر هنا إعتراض على هذه النظرية وهو أن مركب ٢٢-بىس (بارا - كلوروفينيل) ١ او ١-تراي ميثيل إيثان سام بالرغم من عدم قدرته على إطلاق أو انفود منه جزيئى كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية



• نظرية ريمشneider & Oto) :

حيث أعزيا السمية لتوافر الصفات المحددة التالية بجزيئى مركب الددت و متشابهاته ومماكثاته :

١. تمتع الجزيئى بدرجة ذوبان فى الليبيدات مع وزن جزيئى يتراوح بين ٢٧٠-٤٥٠.
٢. درجة إتصهار أقل من ١٨٠ م° .

٣. نوعية وعدد مسببات الملامسة الموجبة بالحلقة ( مثل الكلور و البروم والميثيل و الميثوكسى و الإيثيل و الإيثوكسى )
٤. توافر الشكل النموذجى للجزيئى والمرتبطة بحرية الدوران الكاملة لحلقتي الفينيل ومجموعة التراى كلور إيثان وهذا لا يتأتى إلا بالموضع بارا- بارا و يقل بالموضع ميتا - أورثو ، الموضع أورثو - أورثو ويعاق الدوران كلية بالموضع ميتا - أورثو و الموضع أورثو - أورثو . وعلية فجزينات داي كلورو إيثلين ( حيث الرابطة الزوجية ) غير سامة لأن الرابطة الزوجية تعيق حرية دوران الجزيئ حول محوره أو لوجود ذرة كلور على ذرة الكربون الثانية محل ذرة الهيدروجين .

#### • نظرية هيرست (Herst):

حيث أشار هيرست لوجود أعاقة أو تثبيط لنظام إنزيمى بواسطة متبقيات مركب الددت ومشابهاته أو مماكناته مثل :

١. نظام إنزيم السيوكروم أكسيديز
٢. إنزيم الكاربونيك أنهيدريز وذلك عند أخذ ( uptake ) وتخزين جزيئات المركب فى فوسفو ليبيدات الأغشية الحيوية لتطابق و إنطباق الجزيئى والمتناسب مع سطح المستقبل الحيوى (أو المستقبل البيوكيميائى ) مما يودى بدوره فى النهاية إلى زيادة إستهلاك الأكسجين لثلاثة أضعاف نتيجة الإثارة الزائدة والنشاط العصبى العنيف أثناء التسمم فتستنزف نواتج التمثيل والتمثيل الغير سوى للجلوكوز فتنتج الأجسام الأستيتونية بالدم (ketonemia) و البول ( Kciouria ) لإستنزاف إحتياطى الدهون بالجسم . بينما لم يحدث تغير جوهري بالمحتوى النيتروجينى الغير بروتينى مما يدل على تحلل خلوى . أما زيادة مستوى تركيز الوسيط الكيميائى الناقل للسيلات العصبية (الأستيل كولين) فأعزيت لتحول الأستيل كولين أثناء التسمم من الصورة المرتبطة إلى الصورة الحرة . وبالنسبة لتأثيرها على الحشرات (الصرصار الأمريكى) فوجد أنه يؤثر على جهد الفعل (Action Potential) بطريقة خاصة حيث يزيد

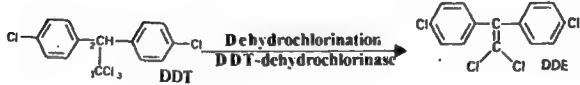
المظهر السالب عقب الجهد (Negative after potential : NAP) و الذي يساعد علي دخول البوتاسيوم (K-efflux) سواء بالفقاريات أو الحشرات فلقد وجد أن البوتاسيوم يقلل من تأثير المركب علي العصب و العكس صحيح .

### تمثيل أفراد عائلة مركب الددت (DDT- Family Metabolism)

يتم تمثيل أفراد عائلة مركب الددت بالكائنات الحية الفقارية و اللاقارية (حشرات) إلى مشابهات (Isomers) ومما كانت (Analogus) متفاوتة في درجة سميتها العصبية والتي تعزى لإختلاف قوى فان درفالس الجاذبة لجزيئات المركب و ممثلاته ومماكانته تجاه المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي و يتم تمثيلها في ثلاث اتجاهات أو مسارات هي :

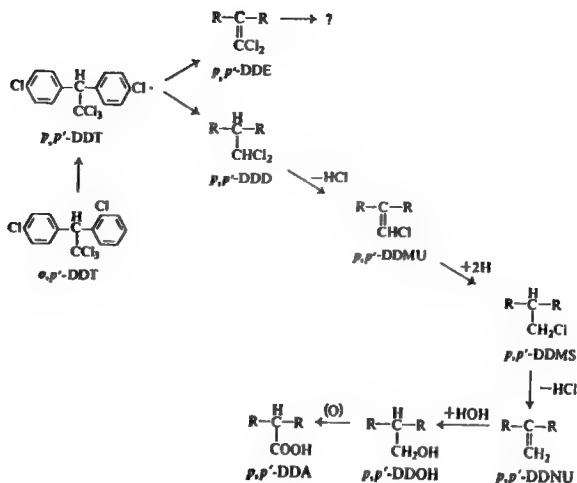
#### ١-الديهيدروكلورة (Dehydro chlorination) :

وهو مسار هدمي حيث يتم انفصال جزيئي أو أكثر من كلوريد الهيدروجين وتتكون نواتج سميتها منخفضة وتتم هذه العملية في وجود إنزيم ددت ديهيدروكلورونيز (DDT-dehydrochlorinase) أو بفعل العوامل البيئية (حرارة و رطوبة و أشعة فوق بنفسجية ) .



ولقد لوحظ أن وجود مركب (WARF) في وسط التفاعل ينشط أو يعوق نشاط هذا الإنزيم الممثل للددت مما يودي لزيادة ثبات المركب و تنشيطه وغالبا ما تتم بعد هذه العملية عملية اختزال للجزيئي فيتكون المماكن (DDMS) و الذي يفقد جزيئي كلوريد هيدروجين آخر ويتحول للمركب (DDNU) ثم مركب (DDOH) ثم إلي المماكن (DDA) شكل رقم (١٧-٧) .



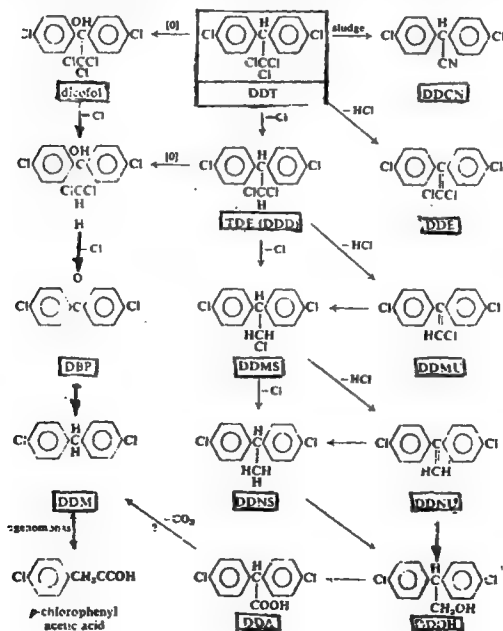


شكل رقم (٧-١٧) : إنهيار مركب الددث في أنسجة الثدييات

٢- اتجاه الأكسدة الى الإيبوكسيدات : (Epoxydation)  
وهنا تتكون ممثلات مؤكسده أكثر نشاطا وسمية

### ٣- التحليل المائي (Hydrolysis) :

حيث تتكون نواتج ذائبة في الماء تخرج بسهولة من الجسم (Elimination) من خلال إدخال مجاميع هيدروكسيلية تؤدي لزيادة قطبية الجزيئى و بالتالى زيادة درجة ذوبانه مما يسهل إخراجه تمهيدا لطرحه عن طريق البول خارج الجسم كالمماكن (DDA) أو إستمرارية دمه . و إختيارية هذه المركبات وصفاتها التوكسيكولوجية تعتمد علي اتحاد مسارات التمثيل فأغلبها مركبات ذات سمية متوسطة للإنسان والحيوان وقليل منها ذو سمية عالية . أو عن طريق إزالة أو إستبدال ذرة كلور أو أكثر بمجموعة تيراي كلورو إثنان فكلما قل عددها تقل السمية كما بالمماكن ددد و ددم (DDM & DDD):

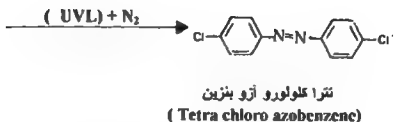
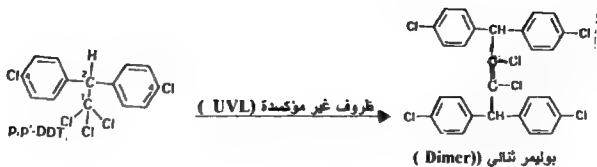


## الإتهيار الضوئي للدبت ومشاهااته و ماماكاناته ( Photodegradation: Phtolysis)

تحدث عمليات التحلل الضوئي لجزيئات عندما تكون محققة خاصة أثناء تخفيفها بالماء عند التطبيق (Application) وعند الدراسة المعملية للإتهيار الضوئي تجري بالنسبة للمادة الفعالة المتبقية (Active pure ingredient) فى الماء بأنواعه المختلفة وقد يستخدم كمية قليلة من المذيب المناسب لزيادة معدل الذوبان ولكن لا تتعدى ٠.١% ) وذلك بغرض دراسة حركية التفاعل وتعريف نواتج التحول وفترة نصف الحياة .

ويلاحظ أن الأشعة التى تصل من الشمس إلى الأرض لا تظهر فيها أشعة أقل من ٣٠٠ نانوميتر لأن الغلاف الجوى للأرض يحجزها . وأهم عامل يؤثر فى مقدرة تأثير الأشعة على الجزيئات هو وجود الجزء المستشعر من الضوء (Photo sensitizer) أى الجزء الكيمائى من المادة الذى يسهل إنتقال الطاقة من الضوء لجزئى السم المستقبل .

كذلك وجد أن الريبوفلافين (Riboflavin) يستشعر عملية الإتهيار الضوئى لمركب ٢-٤ و-٥ (2,4-D) كذلك فالبنزوفينون و الريبوفلافين فوسفات (FMN) مواد مستشعرة لدراسة التحلل الضوئى للسموم كذلك وجد أن وجود متبقيات مركب أبات (Abate) و الديلدريسن (Dieldrin) والفينيتروثيون (Fenitrothion) والفينوثيرازين و الألدريسن و الروتينون و السدنت تعمل كمستشعر للضوء وعموما يؤدي تعرض متبقيات الدبت للأشعة (للضوء) إلى إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئى ( Intra molecular rearrangement ) أو تحدث إزالة لذرة الكلور من خلال عملية ديهلجنة (Dehaligenation) فيتحول مركب الدبت إلى بولمر ثنائى (Dimer) أو إلى تترا كلورو أزوبنزين (Tetra-chloro azobenzene).

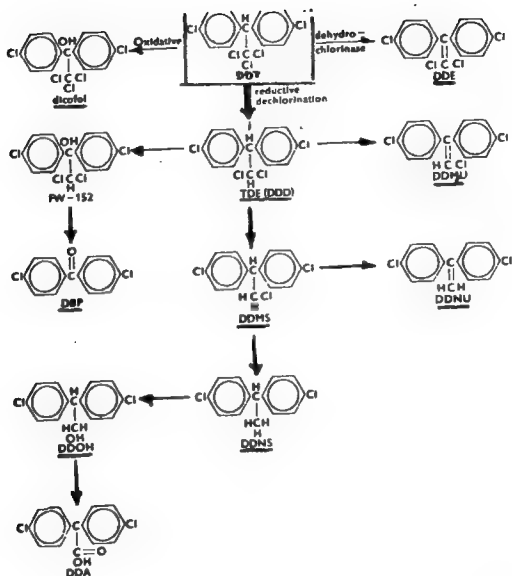


أما تمثيل مركب الددت بالكائنات الحية الدقيقة فنجد أنها تنحصر أساساً في المسارات التالية ، شكل رقم (١٧-٨) :

١- الدهيدروكلورة (Dehydrochlorination) : و ذلك من خلال نزع جزيئى كلوريد الهيدروجين

٢- الأكسدة (Oxidation) وذلك من خلال هيدروكسلة المركب و ذلك من خلال إحلال مجموعة هيدروكسيل محل ذرة هيدروجين المعلقة بذرة الكربون رقم ٢

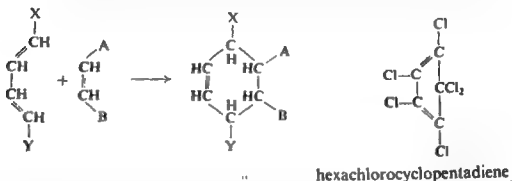
٣- الإختزال (Reduction) و الذى يتم بنزع ذرات الكلور من مجموعة نراى كلورو إيثان و إحلال ذرات هيدروجين تدريجيا محلها فينتج على الترتيب المماكن ددد (DDD) و المماكن ددم (DDM) وأخيرا المماكن دد إيثان ( DD Ethane ) .



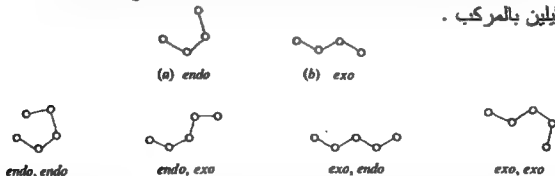
شكل رقم (١٧-٨) : السلوك العام لإتھار مركب الددت بالكائنات الحية الدقيقة

## ٢- عائلة السيكلو والبولي سيكلو داينات (Cyclo & Poly cyclo dienes)

تتميز أفراد هذه العائلة من السموم بتركيبية كيميائية بنائية حلقة متميزة بوجود قنطرة الإندو ميثيلين (Endo methylene bridge) علاوة على وجود رابطتين زوجيتين بالمركب (Dienes) . كما تتميز بدرجة عالية من الثبات (High stability) مما يضيف عليها أثر متبقي طويل (Long residual effect) فهي مقاومة للعوامل البيئية الطبيعية كالحرارة والأشعة و الرطوبة ...والكيميائية وتخلق هذه المجموعة من المركبات من خلال تفاعل تكثيفي لديلز آلدر (Diels Alder) حيث يتم التفاعل بإضافة الرابطة الزوجية إلى المركبات المحتوية على رابطتين زوجيتين :مجموعتي داين (dienes)

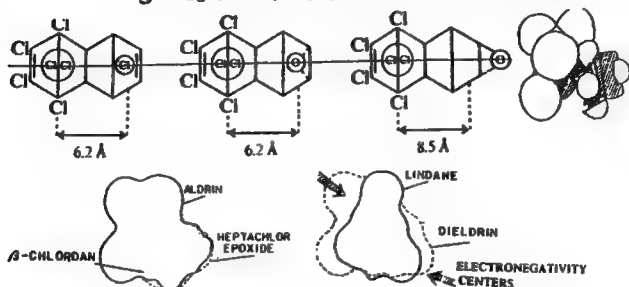


كما تتميز هذه المجموعة بوجود مشابهات لتركيبها البنائي الفراغي سواء أكانت (Endo-Endo) أو (Endo-Exo) وذلك بالنسبة لموضع قنطرة الإندو ميثيلين بالمركب .



وتتمتع كذلك أفراد هذه المجموعة بوجود مركزين سالبين بالجزئى بالإضافة لوجود الرابط الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية

وأثرها على السمية والمسافة بينهما في حدود المسافة بين سُحتَي المستطيل ، كذلك لوجود قطرة الداي كلورو إيثيلين كذلك تتمتع معظم جزيئاتها بصفة التماثل في تركيب جزيئاتها البنائي تتوزع أفراد هذه العائلة في مكونات النظام البيئي من هواء وماء وتربة وهو ما يمثله الجدول التالي :



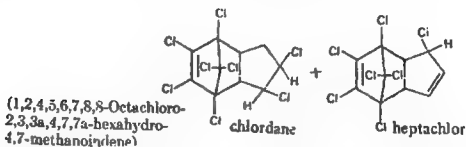
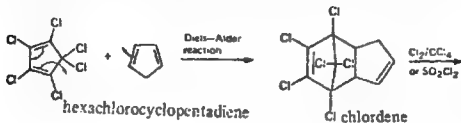
جدول رقم (١٧-٣) : مستوى متبقيات السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية في مكونات النظام البيئي:

المكون البيئي	عائلة مركب الكلور	عائلة الميكلوداين	عائلة مركب سلاسل
هواء	١٣-١٠	١٨-١٢	١١-٥
ماء	٢١-١٢	٧-١	٢٣-١٠
ماء سطحي	٢١	٢٨	٣٤
تربة	٢٠٠-٥٠	١٥٠-١٠	٥٠-١
	٣-١٠x	٣-١٠x	٣-١٠x

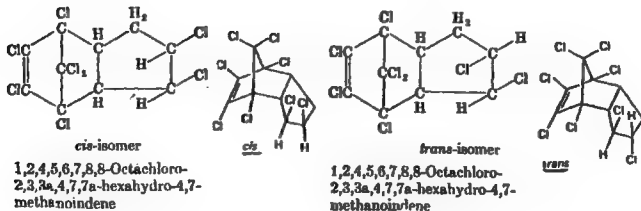
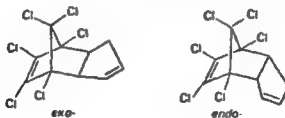
كما سبق يتضح أهمية تصميم التركيب البنائي ودرجة السمية فجانبا احتوائها على قطرة المثيلين والتشابه الفراغي للتركيب البنائي ثلاثي الأبعاد كذلك أكسدة الرابطة (المشتق التأكسدي إبيوكسيد). وتعرف درجة امتصاصها بأجسام الكائنات الحية حتى يصل تركيزها بأجسامها إلى تركيز أكبر من الموجود بالبيئة المحيطة بالتضخم: التضاعف الحيوي (Bio magnification) لذا تعرف النسبة بين مستوى تركيزها بالكائن إلى تركيزها بالبيئة بمعامل التضخم الحيوي (Bio magnification factor : BMF)

# ١-مركب الكلوردان (Chlordane) :

أول المركبات التي تم اكتشافها وتخليقها وتحتوى على هذه التركيبة المتميزة فحضرة العالم Hyman ولم يدري بخواصة السامة إلا عندما أظهرها العالم Kearns ويخلق المركب بالتفاعل التكيفى التالى تبعاً لتفاعل ديلز ألدر :



ولمركب الكلوردان متشابهان ضوئيان هما سيس و ترانس كلوردان ذلك بجانب المتشابهين إندو و إكسو ( Endo & Exo isomers ) :





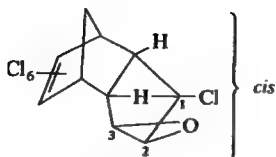
ويصنف المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) بالمرتبة الأولى (I : Class) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذوات الدم الحار (warmed blooded animal) أى على الصحة العامة (Public health) والمكونات البيئية فهو سم عصبي (Neuro toxicant) له تأثير لأمس و معدي و مدخن يمتص بالجلد و القناة الهضمية كما يدخل عن طريق الجهاز التنفسي حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD<sub>50</sub>) = ٣٣٥ ملج/كجم فى حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد (LD<sub>50</sub>) ٨٤٠ ملج /كجم وأقصى تركيز مسموح (MAC: Max Allowable Concentration) بتواجده فى مياه الشرب و المياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠.٠١ ملج / كجم بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده فى هواء منطقة عمل (MACwz) هو ٠.٠٠٢ .

أما حد التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake : ADI): ٠.٠٠٠٥ ملج / كج / يوم . أما مستوى المتبقيات و التى لا ينتج عنها أى تأثيرات (No Effect Level :NEL) فهو ٠.١ و ٠.٠٦ ملج / كجم / يوم بالقطط والكلاب على الترتيب.

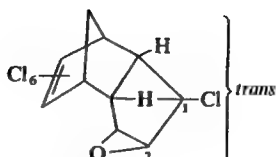
الحد المسموح بتواجده باللحوم ٠.٠٥ وبالبن ٠.٠١ وبالبويض ٠.٠٢ وبالخضر الورقية و الحبوب ٠.٠٣ بالثمار والبنور ١.٠ ملج /كجم.

والتعرض المزمن للمركب يؤدي لضرر كبير على الكبد كما أن تأثيره عصبي متأخر (Delayed neuro toxicity) أيضا يؤدي لإضطراب وضعف أداء المحور العصبي و إنتقبضات وهبوط حاد (Deep depression) و التهاب رئوى و زرقة بالجسم وملهب للجلد .

و للمركب درجة ثبات عالية (High stability) فائرة الباقي طويل ويمتد إلى خمس سنوات يتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation ) ( in Addipose tissue حيث يخزن فيها كما تفرزه الثدييات باللبن مما يؤدي لتسمم الأطفال الرضع .



HEPTACHLOR  
EPOXIDE  
(TOXIC)



COMPOUND I  
(NONTOXIC)

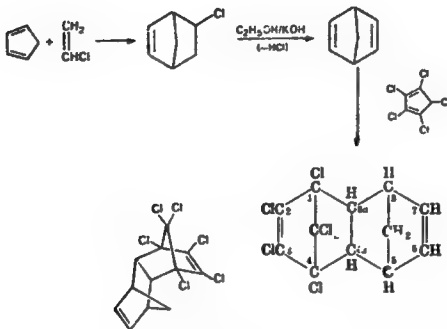
والجدول التالي يبين تأثير الإستبدالات المختلفة على السمية : الفاعلية البيولوجية (Biological activity) خاصة في مكان ذرات الكلور أو الهيدروجين

جدول رقم (١٧-٤): تأثير الاستبدالات المختلفة على مستوى السمية :

ملاحظات عن الفاعلية للاستبدالات في مركب الكلور دان	الفاعلية النسبية				
	من البسطة	الصرصار الأمعنى	الذباب	B	A
تنعدم الفاعلية لعدم وجود ذرة هالوجين بكلا موضعى الاستبدال ( B. A )	عديم	-	٧	H	H
وجود ذرة الكلور الأصلية بالإضافة لذرة هالوجين آخر ( الفلور الأشد سمية من الكلور ) فى الموضع B أدى لزيادة الفاعلية ولكن يعيب المركب سرعة الهيدرة .	٧	٢٤٠	٦٥	F	H
زانت الفاعلية لإخفال ذرة كلور ثالثة ( زيادة ) عما بالمركب الأصلي وتحصل على المركب شديد الفاعلية : هينكلور (Hepta chlor)	عديم	٢٠٠	٦٥	Cl	H
رغم أن إخال ذرة بروم ( هالوجين ) وتمثل المركب الثالث الشديد الفاعلية ( Cl ) إلا أنه قدى لتكوين مركب عديم الفاعلية (عدا بالنسبة للذباب)	عديم	عديم	٢	Br	H
إنطمت الفاعلية لتغير وضع الكلور ( فأصبحت فى الموضع A ) بدلا من مكانه .	عديم	عديم	١	H	Cl

## ٢- ألدرين ( Aldrin : HHDN : Endo - Exo ) :

ويتميز المركب بوجود تركيبة بنائية مميزة تتميز في قطرة الميثيلين والمخلقة من خلال تفاعل ديلز ألد ( Diels Alder ) :



- والتسمية العلمية للمركب هي : ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ١٠ ، ١٠ —
- هكساكلورو — ١ ، ٤ ، ٥ ، ٨ ، ٨ ، ٨ هكساميدرو ١ ، ٤ —
- إنديو — ٨ ، ٥ إكسوداي ميثانوناftالين

ويصنف المركب تبعاً لمراتب السمية في المرتبة الأولى ( Class : I ) لخطورته على الصحة العامة فهو مركب عالي السمية للإنسان والثدييات وذوات الدم الحار (warmed blooded animal) فهو سم عصبي لأمس و معدى وله فترة كمون متأخرة (Delayed neurotoxicity) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغ ٣٩ ملج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٩ أمثال مركب الكلوردان . أما الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد فتبلغ ٩٨ ملج / كج .

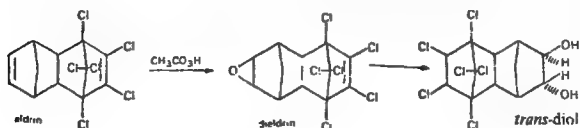
وأقصى تركيز مسموح يتواجد (Max. Allowable Concentration : MACw) في مياه الشرب والمياه المستخدمة في الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو : ٠.٠٢ ملج / كج بينما وأقصى تركيز مسموح يتواجد في هواء منطقة عمل محيطية (MACw) هو : ٠.١ ملج / م<sup>٣</sup> أما مستوي المتبقيات و التي لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة (NEL) ، ٠.٠٢٥ ملج / م<sup>٣</sup> في حين حدا التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake ADI) هو ٠.٠٠١ ملج / كج / يوم .

يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Adipose tissue) حيث يخزن فيها بصورة الدرين أو الدرين إيبوكسيد : ديلدرين (Dieldrin) يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يعرض صغارهن الرضع للتسمم ولهذا فالحد المسموح بتواجده باللحوم هو ٠.٢ وبالبليب ٠.٠٥ وبالحبوب ٠.١٢ وبالخضر ٠.٢ .

وللمركب درجة ثبات عالية (High stability) وأثره الباقي طويل فيبلغ ٦ سنوات إلا أن تخزينه يؤدي إلي إنفراد كلوريد الهيدروجين لذا تضاف إليه مواد مثبته مثل إبيكلوروهيدرين (Epichloro hydrin) أو هكساميثيلين تترامين (Hexa methylene Tetramine) .

والمركب ثابت بالوسط القلوي وينحل بالوسط الحامض ولا يذوب في الماء . وتيسيع الرابطة الزوجية يؤدي للحصول على مركب أقل سمية أما تفاعلها مع الأحماض الهالوجينية فتعطي هاليدات في حين تفاعلها مع الأحماض العضوية فيعطي أسترات و تفاعلها مع الكحوليات فتعطي أثيرات كلها مشتقات ذات سمية منخفضة .

و بتعرضه للعوامل البيئية المؤكسدة أو بداخل جسم الكائن الحي يتكون المشتق الأوكسيني : ألدرين إيبوكسيد (Aldrin epoxide) و الذي سمي بعد تحضيره تجارياً بالديلدرين (Dieldrin) وهو مشابه إندو - إكسو - وعند تعرضه للرطوبة يتكون الدرين ديول :

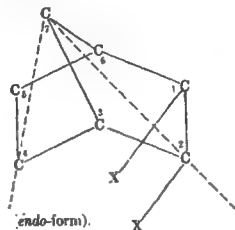
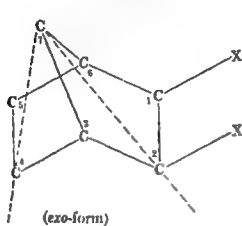


وتظهر أعراض التسمم بالمركب في صورة رجفات (Tremors) واختلال الخطوة (Ataxia) وانقباضات (Convulsions) تعقب بانخفاض في التنفس وهبوط في القلب ثم الموت ، أما السمية المزمنة فتكون في صورة تخريب كلوي (Rcnal damage) .

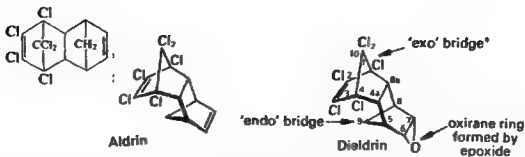
و كما سبق الإشارة فإن لهذه المركبات متشابهات فالألدرين يعتبر المشابه إندو - إكسو (Endo-Exo) وتظهر أهمية التركيب البنائي لجزيئات متشابهات هذه المجموعة من المركبات والتي تتمتع بوجود مركزين مسالين المسافة بينهما في حدود مسافة المستقبل الكيميائي الحيوي هذا بالإضافة إلى وجود الرابطة الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية و أثرها على الفاعلية البيولوجية هذا بجانب وجود قنطرة الداي كلورو إيثان وكلها تتمتع بصفة التماثل في التركيب الكيميائي :

\* إندو - إندو (Endo-Endo) : مثل مركب إيسودرين (Isodrin)

\* إندو - إكسو (Endo-Exo) : مثل المركب ألدرين (Aldrin)



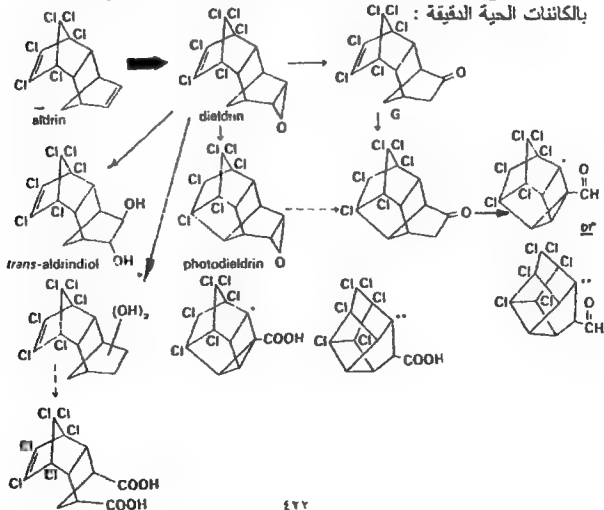
وعند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إكسو (Endo-Exo) : أي في مركب ألدرين (Aldrin) يتحول إلى المشتق التأكسدي ألدرين إيبوكسيد (Aldrin epoxide) والمعروف باسم بالديلدرين (Dieldrin : HEOD) :



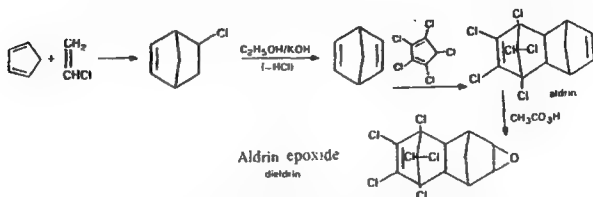
أما عند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إندو ( Endo-Endo ) أي في مركب أيسودرين ( Isodrin ) يتحول إلى المشتق التأكسدي أيسودرين إيبوكسيد ( Isodrin Epoxide ) و المعروف باسم الإندرين ( Endrin : Endo-Endo isomer )



و يوضح التخطيط التالي نمط تمثيل مركب الألدرين إلى الديلدرين بالكائنات الحية الدقيقة :



### ٣-ألدرين إيبوكسيد : ديلدرين (Aldrin Epoxide : Dieldrin : HEOD) ديلدرين



ويصنف الألدرين إيبوكسيد (الديلدرين) بمرتبة السمية الأولى (Class I) لشدة خطورته على الصحة العامة فهو عالي السمية للتدييات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار . و الديلدرين سم عصبي لامس و معدى و يمتص بسهولة خلال الجلد حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم ١٢ ملج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٢٨ ضعف سمية الكلور دان .

وأقصى تركيز مسموح به من متبقياته : (Max. Allowable Concentration :  $\text{MAC}_{\text{H}}$ ) فى مياه الشرب أو المياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية ٠,٠٢ هو ملج / كج . و الديلدرين لا يذوب فى الماء بينما أقصى تركيز مسموح يتواجد فى هواء منطقة عمل محطة (MAC<sub>WZ</sub>) هو : ٠,٠١ ملج / م<sup>٣</sup> . أما مستوى المتبقيات والتي لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة ( عكسية ) هو ٠,٠٢٥ ملج . أما حد التناول اليومي المقبول لمتبقياته ( ADI ) هو : ٠,٠٠٠١ ملج / كج / يوم .

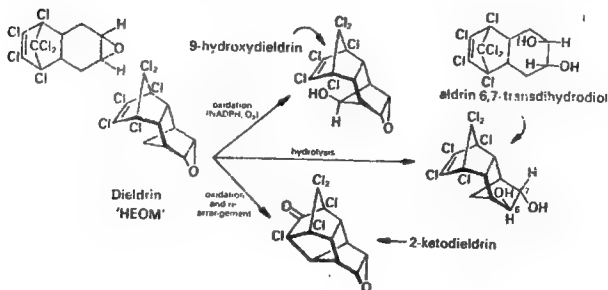
وللمركب درجة ثبات عالية (High stability) فيصل أثره المتبقى إلى ٢٥ عام والمركب غير ثابت بالوسط المائي حيث يتحول إلى ديلدرين ديول . يتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية بالجسم ويخزن فيها بصورته و يفرز بلبين الأمهات التديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع .

ولوحظ أن الألدرين يؤدي لظهور أعراض تسمم لإرادية باراسيمبثاوية ومشابهة تمامًا لما يظهره التسمم بالفوسفات العضوية فى حين أن الديلدرين لا يحدثها وأعراضه على القطط تشير لتأثيره على الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي ، كما أظهر الألدرين انخفاض فى مستوى الكولين إستيريز وهو ما لم يلاحظ مع الديلدرين وذلك رغم أن الألدرين لم يؤثر كمناهض للإنزيم

كما يظهر تأثيرات مركزية أخرى تتضمن انخفاض ضغط الدم والإثارة الزائدة والاضطراب التشنجي (Convulsions) كذلك أظهر الإندرين (Endrin) تأثيرات على الفئريات مماثلة للألدرين متضمنة زيادة العباب وانخفاض بالقلب ويعالج مثل ذلك بالأتروبين .

كما لوحظ إنخفاض شديد في مستوى أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) قدرة ٠,٢ وحدة وربما لنقص في فاعلية الأنزيم ويعزى ذلك للتأثير الباراسمبثاوى (القلب) وبالرغم من أن المساهمة قليلة فهي مشابهة جدا بسبب الإرتباك الظاهرى في نقص نشاط أنزيم الأسيتيل كولين استيريز بالدم للتسمم بالألدرين وفي حالة التسمم الشديد تتأثر وظيفة الكلى لانسداد الأوعية الدموية (Vasconstriction) وسببه الأول نشاط زائد بغدة الأدرينال ، و مرة أخرى فإن التنبية المركزى هو السبب المرجح لنشاطها .

كما لوحظت تغيرات بيوكيميائية بمخ الفئران عقب التسمم بالديلدرين حيث تتفرد المركبات الثلاثة التالية بشكل إسترات مع المرافق الإنزيمى (i) Coenzyme (A) من الميتوكوندريا وهى مركبات أليفاتية مع ذرة كربون رباعية في طرف ومجموعة كربوكسيل في طرف آخر:





ومفهوم آخر ضمينا فهي مركبات ذات جهد (potent) وهو ما يشير لتخريب في المخ ويحكمها زيادة نشاط إنزيم سكسينو أكسيديز ، كما أن هذه المواد تنتج أيضا عند الصدمة الكهربائية أو المعاملة بكلوريد الأمونيوم أو الكامفور (Camphor) ولقد اقترح أنها نتيجة الفعل الأولى لتخريب الميتوكوندريا فتفرز الإسترات المسببة للتشنجات أو الموت ببعض الحالات خاصة وأن إستر جاما- بيوتروبيتامين يشبه الأسيتيل كولين في تأثيره على الجهاز العصبي .

وبملاحظة التغيرات الجوهرية في التمثيل الوسطى لمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين حيث أنت لزيادة الألاتين و اللاكتات و البيروفات و الأمونيا عقب الحقن بخمسة عشرة دقيقة ، وطالما أن التشنجات تلعب عن طريق جاما - أمينو بيوترات فتقلل مستواها وهو ما يعرف بالتأثير التجريبي ، جدول رقم (١٧-٤) .

جدول رقم (١٧-٤) : التغيرات الجوهرية في التمثيل الوسطى بمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين

المركب	الأتين	لاكتات	بيروفات	أمونيا
ديلدريين ( ١٠٠ مللج / كج )	١٥٣	١٦٥	٥٠	٣٠
تيلودرين ( ٧٥ مللج / كج )	٨٥	٣٩	-	-
بيكروتكسين ( ١٨.٩ مللج / كج )	١٥٧	٢٣٥	٥	٩٣

ولقد ظهر الإنخفاض السابق بالعديد من المواد مثل الهيدرازينات والمثبطة للإنزيم المحول للجلوتامات الى أمينوبيوترات .  
وبمجرد أن يزيد الألدريين من إنتاج جاما - أمينو بيوترات فمن غير المستحب أن هذا التأثير يمكن وأن يتفاقم (exacerbate) ويزداد الفعل التشنجي ومن المحتمل أنها آلية معوضة ومصممة لقضاء الميل للتشنج ، أمل تأثيرها على الحشرات كالتشنجات الحادثة بالأرجل تنتج أساسا بتأثيرات مركزية .

وبلاحظ أن للإستبدالات المختلفة بالمركب تأثيرها على مستوى السمية (الفاعلية البيولوجية) جدول رقم (١٧-٥) خاصة فى مكان ذرات الكلور أو الهيدروجين .

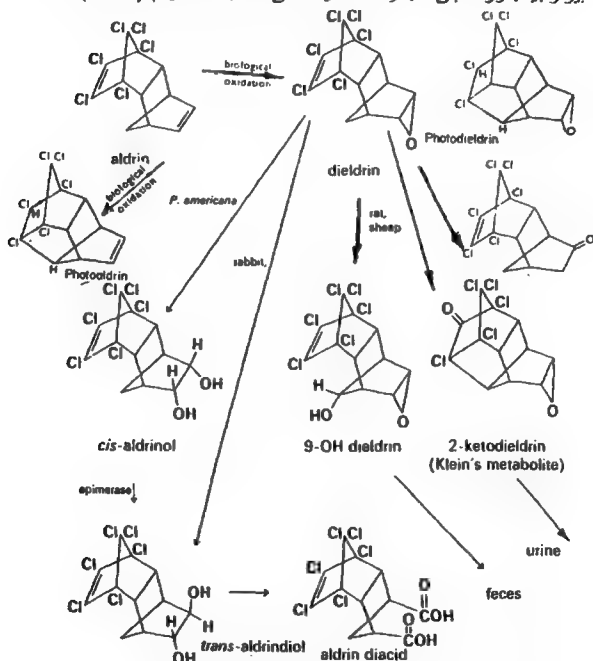
جدول رقم (١٧-٥) : تأثير الإستبدالات المختلفة على مستوى السمية

ملاحظات عن السمية للإستبدالات فى مركب الألدرين والأيسودين	الفاعلية النسبية							
	من البسلة	الصرصار الامتاني	الذباب المنزلى		D	C	B	A
تتعدم سمية ( فاعلية المركبين ١ ، ٢ ) لحدوث تشبع كامل لهم وعدم ظهور المركز السالب .	عديم عديم	عديم عديم	عديم عديم		CL H	H H	Cl Cl	Cl Cl
تحتوى على المراكز السالبة لكثافتها قليلة الفاعلية البيولوجية ز بعد المركب الثالث مشابه للألدرين شديد الفاعلية البيولوجية و التى ظهرت على الصرصار ويرجع لوضع ذرة الكلور بكلاهما مختلفة .	عديم عديم	٨٠ ١٠	٣ ١		H Cl	H Cl	Cl H	Cl H
وجود حلقة الأيبوكسيد بالمركب الخامس اعطت اهمية لشكل وحجم الجزيلى الفراعى .	عديم	عديم	٢		Cl	Cl	H	H

و ينحصر تمثيل مركب الألدرين فى المسارات التالية :

١ - عملية أكسدة وغالبا ما تكون ايبوكسدة خلال الرابطة الزوجية بالحلقة الثانية ويتكون الألدرين ايبوكسيد ( ديلدرين ) الأكثر قطبية و الأقل ثبات ) حيث يمكن وأن تتكسر رابطة الإيبوكسيد ويتكون ديول ( Diol ) من خلال عملية تحليل مائى .

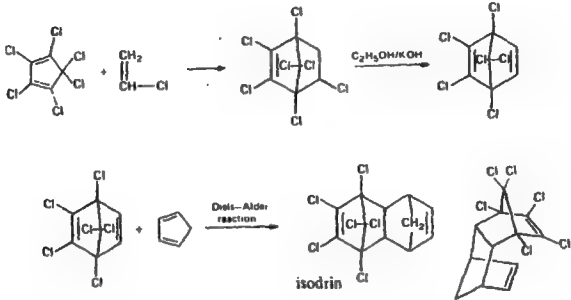
٢- عملية أكسدة حلقية بكسر الرابطة الزوجية بالحلقة الأولى ثم تكوين رابطة بين ذرة الكربون رقم (٣) وقنطرة الإنتو مثيلين وغالبا ما تحدث هذه العملية بفعل الضوء ويتكون المشتق فوتوألدين (Photoaldrin) والذي يحدث له أكسدة بيولوجية ويتكون إيبوكسيد فوتو ألدين (Photoaldrin epoxide) . أو بالأكسدة من خلال تكوين رابطة أكسجين على ذرة الكربون رقم (٧) و التي تتأكسد بيولوجيا بدورها إلى مجموعة ألدهيد حلقى كما بالشكل رقم (١٧-٩):



شكل (١٧-٩) : مسارات تمثيل و تحول مركب الألدرين :

#### ٤ - الأيسودرين : ( Isodrin : Endo-Endo )

يعد الأيسودرين هو المشابه إندو - إندو (Endo ~ Endo) لمركب الألدرين :



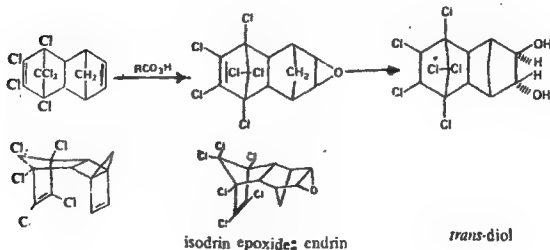
وتسميته العلمية هي : ١ ، ٢ ، ٣ ، ٤ ، ١٠ ، ١٠ - هكساكلورو - ١ ، ٤ ، ٨ ، ٨ ، ١٠ ، ١٠ - إندو - ٨ ، ٥ - إندو داي ميتانوفثالين .

ويصنف المركب ضمن مرتبة السمية الأولى ( Class : I ) لخطورته على الصحة العامة فهو سم عصبي لأمس ومعدى على السمية للتدبيات والحيوانات ذوات الدم الحار ( حيث يمتص بالجلد والقناة الهضمية ) تبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الفم ( LD<sub>50</sub> ) : ١٥ مللج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سمية ١٧ ضعف سمية الكلوردان . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الجلد ٩ مللج / كج .

و يعد أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه (Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة في الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو : ٠,٠٠٠٥ في حين أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطه (MACw) هو : ٠,٠٠٢ أما مستوى المتبقيات منه و التي لا ينتج عنها أي تأثيرات (NEL) فهي: ٠,٠٢ في حين حد الأخذ اليومي : التناول اليومي المقبول (Acceptable Daily Intake) ADI هو : ٠,٠٠٠٢ . أما مستوى الأمان المسموح بتواجده في اللحوم فهو ١,٠ وباللبن ٠,٠٠٨ وبالخضر و الثمار التفاحية والبيض والحبوب ٠,٢ ملج / كج .

ويتراكم المركب حيويًا بالأنسجة الدهنية ويخزن فيها بصورة أيسودرين أو أيسودرين إيبوكسيد و يفرز المركب بلبن الأمهات الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع .

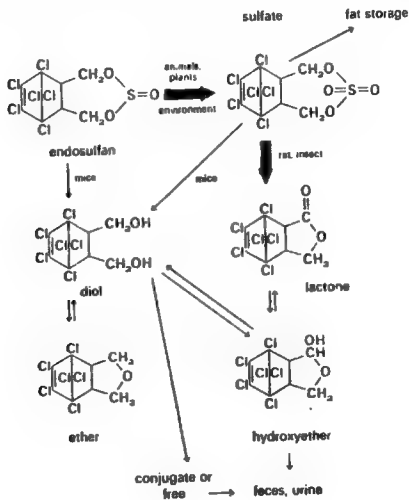
وتسبب الرابطة الزوجية يؤدي لخفض في مستوى السمية والمركب درجة ثبات عالية فآثره الباقي طويل ويمتد وحتى ثمانين سنوات والمركب ثابت بالوسط القلوي وينحل بالوسط الحامض ويتعرض المركب للعوامل البيئية المؤكدة ينتج المشتق الأكسجيني أيسودرين إيبوكسيد : الإندرين (Isodrin epoxide : Endrin) و الذي يتحول عند زيادة الوسط المائي إلي أيسودرين ديول ( Isodrin diol ) .







سميته للمركب الأصلي ، شكل رقم (١٧-١٠). وأثره المتبقي طويل فيبقى بالتربة لأكثر من سنة والمركب أيضا ثابت في الضوء وغير متطاير. وللمركب صفات تراكمية بالأنسجة الدهنية فمعدل تراكمه ٣,٦ ويتم إخراجها بالبول. كما له سمية منخفضة على المفترسات والنحل والطيور والأسماك ويؤثر على الجهاز التنفسي فيثبط إنزيم السيوكروم أكسيداز. أما مستوى الأمان المسموح به بالحبوب النجيلية ٠.١ و بالخضر والشاي ٠.٢ وبالبنور الزيتية ١.٠ ملج / كج (جزء في المليون) .

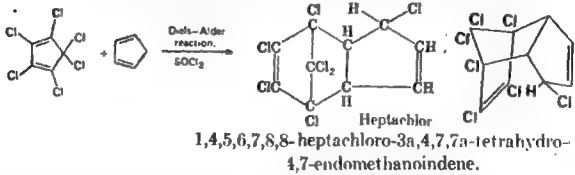


شكل رقم (١٧-١٠) : تمثيل و تحول مركب الإندوسلفان



## ٦-الهبتا كلور (Hepta chlor)

تم التعرف على هذا المركب كناتج ثانوي لتفاعل تحضير الكلوردان ويتم بتفاعل كلورو سيكلو بنتا داينين (HCCPD) مع سيكلو بنتا داينين (CPD) في وجود عملية كلورة (Chlorination) بالسلفونيل كلوريد في رابع كلوريد الكربون أو من خلال عملية كلورة مباشرة فتعطي مشتق أحادي السهالوجين يتحلل لمشتق هيدروكسي ثم يضاف الكلور في وجود السلفونيل كلوريد :



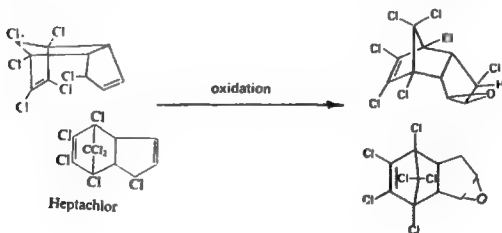
ويصنف المركب تبعاً لمراتب السمية بالمرتبة الأولى (Class I)

لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذات الدم الحار وعلى الصحة العامة ومكونات النظام البيئي (Ecosystem components). فهو سم عصبي لأمس تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالغ (LD<sub>50</sub>) ١٠٠ ملج/كجم من وزن الجسم فسميته تبلغ خمسة أمثال مركب الكلوردان ويتراكم حيويًا بالأنسجة الدهنية صورة هيتاكلور و هيتاكلور إيبوكسيد ويفرز بلبن الثدييات فيؤدي لتسمم الأطفال الرضع وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد ١٩٥ ميليجرام /كجم من وزن الجسم و أقصى تركيز مسموح بتواجده بالمياه (Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة في الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠.٠٥ ملج/لتر (فمعدل نوباته في الماء ١٠٠ ملج/لتر أى ١٠٠٠ جزء في المليون وأقصى تركيز مسموح بتواجده بهواء منطقة عمل (MACwz) هو ٠.٠١ ملج/م<sup>٣</sup> وعند بلوغه تركيز ١٠٠٠ ملج / م<sup>٣</sup> يؤدي لتسمم الإنسان . أما مستوى متبقياته والتي لها تأثيرات عكسية فهو ٠.٢٥ بالقطط و ٠.٠٦ الكلاب في حين أن حد الأخذ (التناول) اليومي المقبول (ADI) هو ٠.٠٠٠٥ ملج/كجم/يوم . ومستوى الأمان المسموح به على اللحوم ٠.٠٢ و بالبيض ٠.٠٥ وبالخضر والحبوب والبذور الزيتية ٠.٠٢ وبالثمار ٠.٠١ جزء في المليون .

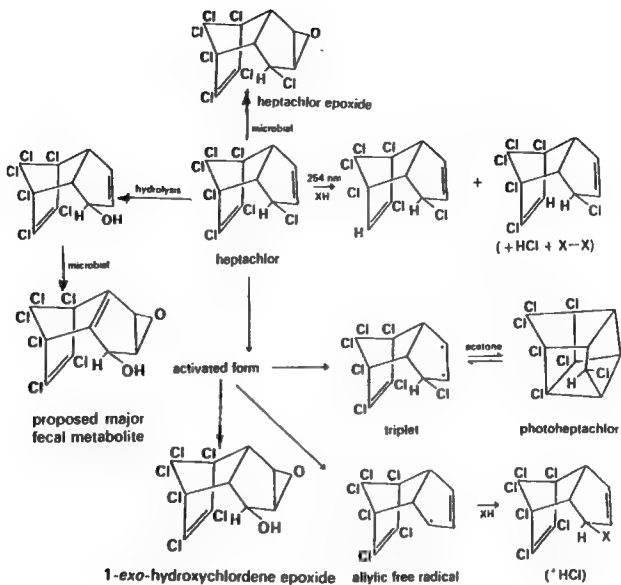
و يؤدي التعرض له إلى تشنجات صرعية (Epilophform) فهو منبه للجهاز العصبي المركزي (CNS) كما يؤدي إلى فشل وإسقاء برانشيما الكبد و طلائية الأنابيب البولية كما يؤثر على إنزيم السيوكروم أوكسيداز .

وتؤدي عملية تشبييع الرابطة الزوجية يؤدي لإتخفاض سميته : فاعليته البيولوجية ( Biological activity ) . والمركب أقل ثبات من الكلوردان و له درجة تطاير عالية (  $3 \times 10^{-4}$  مم ز ) خاصة بالأماكن المغلقة ويتحلل بالوسط الحامض وثابت بالوسط القلوي .

أما بتعرض متبقيات الهبتاكلور للعوامل البيئية المؤكسدة فيتحول إلى مركب هبتاكلور إيبوكسيد (Heptachlor epoxide) الأكثر سمية و الأقل ثباتا للرطوبة و القلويات :



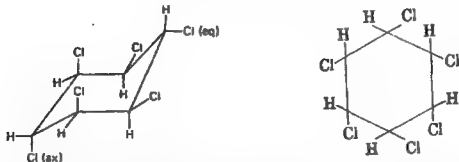
أما عند تعرض متبقياته للعوامل البيئية المختزلة فيؤدي إلى إنفراد ذرة كلور من الحلقة الخماسية ويتكون ديكلور هبتا كلور بينما لا تحدث للهبتا كلور عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) . و الشكل التالي رقم (١٧-١١) تمثل الهبتاكلور خاصة بمكاناته التمثيلية .



شكل رقم (١٧-١١) : تمثيل و تحول مركب الهبتاكلور

## ٢- عائلة هكساكلورو سيكلوهكسان (HCH: HexaChloro cyclo Hexane) :

أكتشف المركب عام ١٨٢٥ قبل أن تكتشف خواصه الإيادية و السامة من قبل العالم ميخائيل فراداي M. Faraday عام ١٨٣٦ من خلال كلورة (Chlorination) البنزين في وجود الضوء :



والمركب لا يذوب في الماء تقريبا و عالي التطاير وثابت ضد الضوء كذلك ثابت بالوسط القلوي والمتعادل والحامض فابخرته المتطايرة تنشط نمو القطريات والجراثيم .

ويوجد للمركب ستة عشرة مشابه فراغى ( كما يجب و ألا تتسى أن مركب الميكلو هكسان أصلا يوجد فى صورة متشابهين هما :

أ - المشابه مضاهى :سيس ( Cis ) : ويأخذ شكل الكرسي ( Chair form )

حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى

والثلاث ذرات كربون الأخرى فى مستوى

آخر . وهو أكثر ثبات ويحتاج لطاقة أقل

لتكوينه ، شكل رقم (١٧-١٢) .

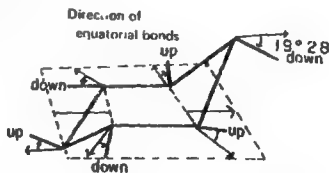
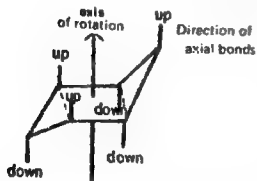
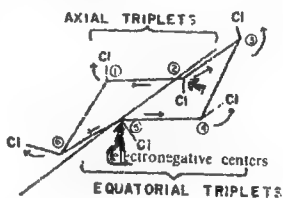
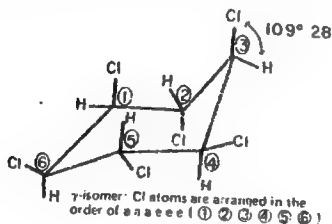
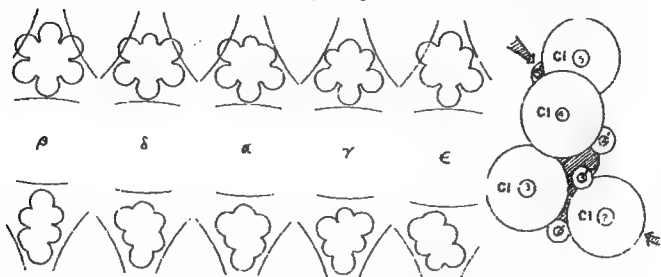
ب - المشابه مخالف : ترانس ( Trans ) ويأخذ شكل القارب ( Boat form )

حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى

والثلاثة الأخرى فى مستوى آخر .

ويلاحظ أن الستة عشرة متشابهها والناجمة من ارتباط كل ذرة كربون من الست ذرات بذرة هيدروجين وذرة كلور حيث تقع ذرات الكلور فى مستوى أعلى ذرات الكربون وتقع ذرات الهيدروجين فى مستوى أسفل ذرة الكربون أى أن كل إستبدال لذرة الكربون بالحلقة يظهر خلال الرابطة الإستوائية

المحورية ( Axial bond : a : ax ) وتقع تحت الحلقة و الأخرى يظهر خلال الرابطة  
( Equatorial bond : e : eq )

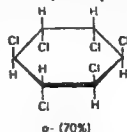


شكل رقم (١٧-١٢): كيفية توزيع ذرات الكلور بمشابهات مركب هكسا  
كلورو سيكلو هكسان و مدي إنطباق المشابهات علي  
المسافات بين الفرج بالفضاء

وبفصل هذه المتشابهات لاختبار درجة فاعليتها البيولوجية ( درجة سميتها ) وجد أن ، جدول رقم (١٧-٥) :

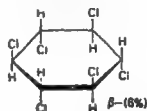
أ - المشابه ألفا (α-isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع ( aae eee )

و له صفات تراكمية عالية فيؤدي لتسمم مزمن  
فسميته المزمنة عالية وسميته الحادة ضعيفة  
و يضاد سمية المشابه جاما . و هو مشابه  
ضعيف من حيث إثارته للكانن المعرض فهو  
ضعيف الإلتطابق على المستقبل الحيوى .



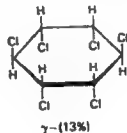
ب - المشابه بيتا (β-isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع ( eee eee )

و له صفات تراكمية عالية فيؤدي لتسمم  
مزمن فسميته المزمنة عالية وهو مشابه  
ضعيف من حيث إثارته فهو ضعيف الإلتطابق  
على المستقبل الحيوى .



ج - المشابه جاما (γ-isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع ( aza eee )

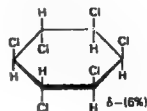
ويوجد بالخليط بنسبة ٨-١٥% و له صفات  
تراكمية عالية فيؤدي لتسمم مزمن . و هو  
أكثر المتشابهات سمية فتبلغ سميته  
١٠٠-١٠٠٠ ضعف قدر أى مشابه آخر



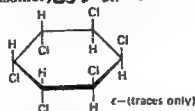
فالمشابه قوى وشديد الإثارة و ضغطه البخارى  
عالى ٩,٤ × ١٠<sup>-٦</sup> ملم ز / ٢٠°م . و ثابت  
كيميائيا عدا بالمحاليل القلوية حيث تحدث له  
عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) و  
أكتشفه العالم Van der linden وسمى بأسمه  
ليندين : Lindane و يحتوى على ٩٩% من  
المشابه

د - المشابه دلتا (δ-isomer) : حيث ذرات الكلور في الموضع ( aee eee )

و سميته قوية لكن أقل من المشابه جاما حيث  
إلتطاقه قوى على المستقبل و يضاد سميته  
المشابه جاما .



هـ المشابه إبيسيلون ( $\epsilon$ -isomer): حيث ذرات الكلور في الموضع (acc acc) و هو غير فعال فلا ينطبق على المستقبل الحيوى



جدول رقم (١٧-٥): متشابهات مركب سادس كلوريد البنزين وبعض صفاتها الهامة

أصم المشابه	% للموت	تركيزه	% وجوده	درجة انصهاره
ألفا سادس كلوريد البنزين : ( $\alpha$ -BHC)	٦٢	٠,١	٦٥-٧٥	١٦٠
بيتا سادس كلوريد البنزين : ( $\beta$ -BHC)	٥	١,٠	٦-٥	١٦٠
جاما سادس كلوريد البنزين : ( $\gamma$ -BHC)	٩٨	٠,٠٠٠,٥	١٠-١٥	١١٣
دلتا سادس كلوريد البنزين : ( $\delta$ -BHC)	٤٦	١,٠	٦	١٣٩
إيسيلون سادس كلوريد البنزين : ( $\epsilon$ -BHC)	٣	١,٠	٣-٥	٢٢٠
كلورو سيكلو هكسان	٣	١,٠	٤	٨٩

ولقد شرح Mullin اختلافسمية المتشابهات وأغزاها إلى اختلاف قدرتها على الانطباق (fitting) على (Hypothetical lattice) بغشاء المحور فالمشابه ألفا ضعيف الإثارة و المشابه بيتا ضعيف والمشابه جاما قوى وشديد الإثارة والسمية و المشابه دلتا قوى و المشابه إبيسلون غير فعال حيث أعزى التفاوت فى درجة السمية الى التفاوت فى الإنطباق بإحكام على الثقوب بالغشاء و التى ربما تخرب تركيب الغشاء ذو مساحة الثقوب القليلة أو بالنفاذ خلالها لصغر حجمها فتعطى التأثير القوى من حيث شدة الإثارة و التأثيرات السامة فى حين المتشابهات كبيرة الحجم لا يمكنها النفاذ فتصبح غير نشطة :

أ - فاما أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن كبر حجمها لا يجعلها تنفذ ولكن ربما إنطباقها يخرب الغشاء

- ب - أو أن المشابه ينطبق بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولصغر حجمه عن هذه الثقوب فينفذ منها ويرتبط بمكان التأثير .
- ج - أو أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن أكبر حجمه لا يمكنه النفاذ و بالتالي إظهار الفاعلية البيولوجية .

وبفرض أن الية فعله تتضمن تحلل جزيئاته لليبوبروتين بخلايا الأنسجة العصبية ثم يضعف أو يفسد إنتقال الأيونات لحظة إنتقال النبض العصبى كما يؤثر على تمثيل الليبيدات فى مجموعة مشتقات الإينوسيتول متنافسة مع التركيبات القريبة الشبة منه وهى الميسواينوسيتول ( meso inositol ) فاللندين ليس مماكن له تماما ولكن هيدروكسيل الإينوسيتول هو المماكن للندين ( فالخمائر (Sacharomyces) ترتبط بالعديد من الهكساكلورو و السيكلو هكسانات الأخرى الخاصة بتمثيل اللندين ) و يمكن زيادة التشبيط أكثر بإضافة الميسواينوسيتول أي أن اللندين يلعب دور مضاد للتمثيل (Anti metabolite ) للميسواينوسيتول و يعضد ذلك :

- السلالات التى تحتاج للميسواينوسيتول من الخمائر *Nematospora crassa* *gospri* فيقف نموها باللندين ويمكن عكس التأثير بالميسواينوسيتول .

- السلالات التى لا تحتاج للميسواينوسيتول من الخمائر يمكن عكس التشبيط بها بالإينوسيتول .

كما ظهر الإينوسيتول بالحالات المتأخرة من التسمم وقبل الموت . كذلك يؤدي لتراكم كميات كبيرة من الكوليمترول بالأنسجة المسومة ، لذا يفترض أنه يؤثر على معقد ليبوبروتينى سترين ( Lipoprotein sterine ) وتركيبات خلوية أخرى .

و اللندين : جامكسان ( Gamexane ) سسم عصبى ( Neuro toxicant ) يتوزع فى ثلاثة ساعات خلال أعضاء الجسم ، ويدخل الجسم عن طريق الفم والجلد والفتحات التنفسية و الأخيرة أخطرها حيث يتم التسمم بجرعة فى حدود ٢٥ - ٦٠ ملج / م<sup>٢</sup> .

حيث تظهر تأثيراته خلال الساعات الأولى من التسمم على الجهاز العصبى المركزى للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار .



والمركب سميته منخفضة للتدبيات ١٠٠٠ ملج / كج ولكن أوقف استخدامه لإحداثه سرطانات على المدى الطويل بالكبد والمخ ولو أنه ما زال يستخدم في بعض الدول النامية أو اقتصر استخدامه في مكافحة الجراد والنمل الأبيض والقراد لذا يصنف ضمن المرتبة الثانية للسمية ( Class : I ) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفران وبطريق الفم كما سبق ١٠٠٠ ملج / كج بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطه ( MACwz هو ٠,٩ ملج / م<sup>٣</sup> )

أما أقصى متوسط تركيز مسموح بتواجده (MACAd) هو ٠,٠٣ في حين أن أعلى تركيز خاطف (Highest momentary : lun ) مسموح بتواجده (MAC hm) في حين أن أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه هو ٠,٠٥ أما من حيث مستوي التعرض الأمن المبدئي لمبيقات مركب سادس كلوريد البنزين هو ( highest momentary Tentative Safe Exposure Level TSEL lun ) ٠,٠١٣ ومستوى التركيز الذي لا يحدث عنده أى تأثيرات ( NEL ) هو : ١,٥ ملج / كج . أما حد التناول اليومي المقبول ( ADI ) فهو ٠,٠١٢٥ ملج / كج / يوم . ومستوى الأمان المسموح بتواجده في اللحوم ٠,٢ و بالبن ٠,٠١ و بالبيض ٠,١ و بالحبوب و الخضار الورقية و الثمار التفاحية ٠,٥ و الثمار ذات القشرة ٠,٢ و بالثمار الحجرية و البذور ١,٠ ملج / كج .

و كما سبق فهو سم يلعب نوره المحتمل من خلال نشاطه العصبى ( Neuroactive ) و لكن بطريقة لا تماثل مثيلتها بالددت و يعضد ذلك :

أ- نمو الأعراض المتضمنة للرجفات ( Tremors ) وعدم انتظام الخطوة (Ataxia) و التمدد (Prolongation) و إجهاد (Prostration)

ب- يحدث التنفس بقوة كما فى مركب الددت و مماثل له مع امتداد وقت التسمم نوعاً ما عن مركب الددت .

ج- زيادة مستوى الأسيتل كولين بالأعصاب المخية كما بالددت .

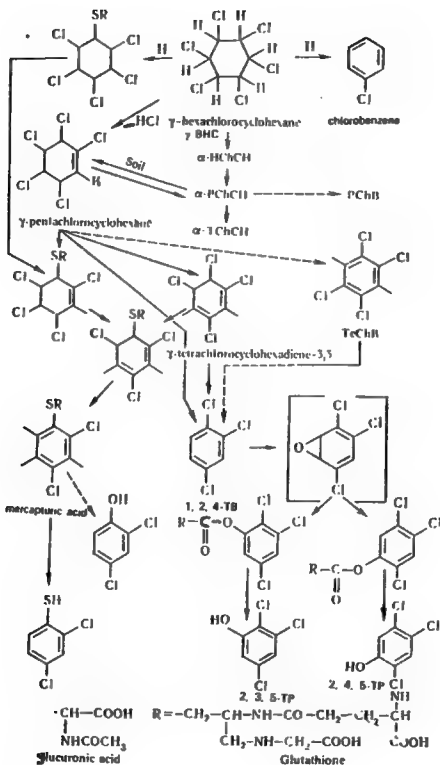
د- نشاط كهربى زائد بالمحاور المسممة كما بالددت إلا أن مركب الددت يعطى زيادة فى (spike) المتعدد من ٢٥٠ — ٧٠٠ ميكروفولت بينما اللدبين يعطى ٥٠ — ١٠٠ ميكروفولت

• له معامل إرتباط حرارى سالب ولكن قيمته العددية أقل من الدتت  
فإرتفاع الحرارة إلى ١٧ °م مع مركب الدتت يزيد سميته إلى ١٩  
ضعف فى حين مع اللندين يزداد إلى ٢-٣ مرة .

و للمركب و مشابهاته صفات تراكمية عالية تؤدي لتسمم مزمن عالى  
خاصة المشابه ألفا و بيتا . حيث يخزن ٧٥ % من الجرعة بالأنسجة  
الدهنية فى صورة ثيو كلور فينول و فينول و مقترناته مع الجليكورونييك و  
السلفونيك كذلك بأنسجة العضلات والجلد و الأكثر خطورة من مروره خلال  
لبن الأمهات الثديية لصغارهن أثناء الرضاعة وتعرضهم للتسمم دون حدوث  
تغير أو تمثيل له هو تحلله و إنتقاله للجنين عبر المشيمة ( Placenta ) ، أما  
تأثيره على الحشرات فيتحرك مع تيار الليمف حتى يصل للجهاز العصبى  
ويتركز بتركيز عالى بالمناطق الطرفية ( المحيطة ) فى العقد العصبية  
( ganglia ) للأجزاء الصدرية والبطنية ( Cephalic & Abdominal ) فتبدأ الأعراض  
بإثارة ثم فقد التوافق الحركى ( Coordination & movement ) ثم الشلل للمواقع  
مع زيادة حادة فى كثافة التنفس حيث له تأثير مدخن ( Fumigant effect )  
لإرتفاع ضغطه البخارى ، لذا تزداد السمية التنفسية بإرتفاع الحرارة فى  
نفس الوقت تنخفض السمية بالملامسة بإرتفاعها كما يؤدي لاضطراب فى  
تخليق الاستيل كولين .

وبالنسبة للأعراض الهستولوجية فتظهر تغيرات نسيجية بخلايا  
الهيمولييف كزيادة عددها وتفاوت أنواعها وهدم لبروتوبلازم وأنوية الخلايا .

يمثل المركب بمسرة معقولة ( not with standing ) للثبات العالى بالأوساط  
البيولوجية لمواد غير سامة ذائبة فى الماء . و أول خطوة فى التمثيل ، شكل  
رقم ( ١٧-١٣ ) و هى تكوين بنتاكلورو سيكلوهكسين بالإضافة لوجود  
الكائنات الحية و التى تساهم فى تحويل المشابه جاما γ إلى المشابه ألفا α  
بنتا كلورو سيكلوهكسين و ألفا - تتراكلورو سيكلوهكساديين و بنتا و  
تتراكلوروبنزين .



شكل رقم (١٧-١٣): تمثيل المشابه جاما-هكسا كلورو سيكلوهكسان

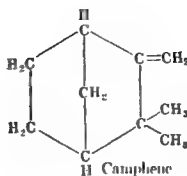
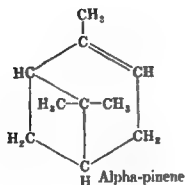
ويمثل بنتا كلورسيكلوهكسين في عدة مسارات ولكن في كل الحالات فلبن الفينولات و الثيوفينولات تتكون كناتج رئيسي يسهل إخراجه بالكائنات الحية حيث وجد بالحشرات علي سبيل المثال إنزيمات خاصة بعملية الديكلوره يساهم معها الجلوتاثيون لإعطاء نواتج داي كلورو فينول و داي كلورو ثيو فينول . وبالنسبة للمثلاث الناتجة والذائبة بالماء مثل ١ , ٢ , ٤ , ٥ - تترا كلورو بنزين و ١ , ٢ , ٤ - تراى كلورو بنزين و ٤ - كلورو بنزين . أما بالنسبة للحيوانات فينهار بها إلى بنتاكلورو سيكلوهكسين وتترا كلورو سيكلو هكساديين .

والأجاء الثاني في التمثيل مقابل تترا كلورو سيكلو هكساديين و ١ , ٢ , ٤ - تراى كلورو بنزين فإنها تحتاج لإمداد بالطاقة للأكسدة المباشرة للحلقة و التي تعود لتكوين الكلورفينول الذائب بالماء والمخرج بالبول . أما بالنسبة للتمثيل في النبات فيمثل الي بنتا كلورو سيكلوهكسين و ١ , ٢ , ٤ - تراى كلورو بنزين وقد يستخدم النبات هذه الممثلات في عملياته الحيوية حيث لم يستدل علي إفرازه لهم .

#### ٤- عائلة التربينات عديدة الكلور (Poly chloro Terpenes) :

مجموعة من المركبات الهيدروكربونية العضوية المحتوية علي الكلور وهي سموم عصبية لامة ومعدية تؤثر علي الجهاز العصبي خاصة للاكاروسات والحشرات كما أن لها تأثير عالي عن طريق الاستنشاق حيث يظهر تأثير أضرتها بالهواء عند تركيز ٤ ملج / م<sup>٣</sup> . وسميتها متوسطة للإنسان ونوات الدم الحار ولها معدل تراكم بسيط بالأنسجة الدهنية .

وهي مركبات ثابتة تحت الظروف الخارجية فلها أثر متبقى طويل فتبلغ فترة بقائها بالتربة عشرة سنوات وتحرك خلال حبيباتها مهاجرة للمسطحات المائية وتتخلل جذور النباتات وتتراكم فيها .



### التوكسافين (Toxaphene)

وهو مركب من التربينات الكلورة ذات التركيبة العامة  $(C_{10}H_{10}Cl_6)$  و يخلق المركب بكلورة الكامفين والمركب لا يذوب في الماء تقريبا (٣ جزء في المليون) وينهار بالحرارة فينفرد منه كلوريد الهيدروجين وهو مذ يحدث أيضا تحت تأثير الوسط القلوى (خاصة ما إذا كان بالوسط أملاح حديد) كذلك في وجود الأشعة فوق بنفسجية والوسط المتعادل .

ويصنف التوكسافين ضمن مرتبة السمية الأولى (Class : 1) لخطورته على الصحة العامة والتدييات والحيوانات ذوات الدم الحار كذلك شديد السمية على الطيور والأسماك والنحل و الأعداء الحيوية .

و للمركب أثر تراكمي حيث يحزن بالأنسجة الدهنية بالجسم كما يفرز بلين الأمهات الثديية لصغارهن الرضع .

و أقصى تركيز مسموح به في هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو : ٠,٥ مللج / م<sup>٣</sup> . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف من الفئران عن طريق الفم (LD<sub>50</sub>) : ٥٠ : ٥٠٠ مللج / كج حيث تبلغ سميته ٤ أمثال مركب الددت . والحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو : ٠,٠٠٠٥ : ٠,٠٠٠٥ مللج / كج / يوم .



## الباب الثامن عشر

السموم الطبيعية وآلية فعلها واستجابة  
الجهاز العصبى لها





## السموم الطبيعية آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

### Natural Poisons, Mode of action & Nervous System Response

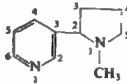
تمتاز جزئيات السموم الطبيعية ساء أكانت نباتية أو حيوانية ببساطة تركيبها الكيميائي و الذي لا يتعدى الكربون والهيدروجين و الأكسجين والنيتروجين ومن هنا فليس لها أثر متبقى طويل يؤثر على حيوية الكائنات المتعرضة لها سواء أكانت نباتية أو حيوانية و صفاتها الطبيعية والكيميائية و ذلك نتيجة سرعة تدهورها و إنهارها (Deterioration) لمرعة تأثرها بالعوامل الجوية خاصة انهيارها السريع بالحرارة (Thermal degradation) أو الضوء (Photo chemical degradation) . فتتحول لممثلات (Metabolites) أقل أو عديمة السمية .

#### ١- السموم الطبيعية النباتية ( Natural Botanical Poisons ) :

والسموم الطبيعية النباتية ( Natural Botanical poisons ) أغلبها سموم عصبية سريعة بالملامسة ( Neuro contact poisons ) كما أن لها تأثير مدخن (Fumigant effect) عن طريق أبخرتها فلمعظم جزئياتها مقدرة عالية على التطاير (Volatility) والبخر (Evaporation) خاصة مع ارتفاع درجة الحرارة .

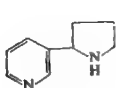
#### ١-١- النيكوتين ( Nicotine ) :

النيكوتين ألكالويد يعزل من ورق نبات الدخان بالتقطير البخاري أو الاستخلاص بالمذيبات و تبلغ نسبه ١٤ % وفي صورة كبريتات نيكوتين .

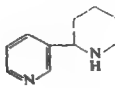


L-3(1-methyl-2-pyrrolidyl)pyridine

كما يحتوي مستخلص نبات الدخان أيضا على ألكالويدات قريبة من حيث التركيب البنائي و الكيميائي و أهمها النورنيكوتين ( Nor nicotine ) و الأناباسين ( Anabasin ) .



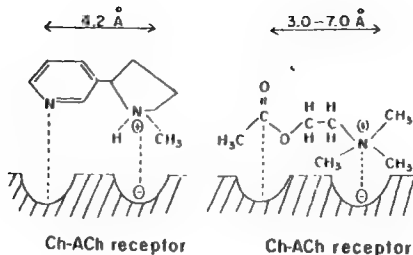
Nornicotine



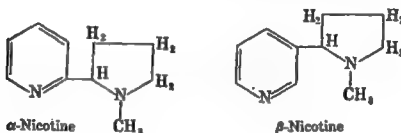
Anabasine

و يوجد النيكوتين في الطبيعة في صورة مشابهة ضوئياً يساري ( L- isomer) للمركب نشاط ضوئي ( Optical activity ) حيث يوجد شكلين تركيبين فراغيين مختلفين إحداهما صورة في المرأة للأخر ( Enantiomorphos ) كنتيجة للاختلاف النمبي في الترتيب الفراغي للمجاميع المستبدلة ، فذرة الكربون رقم ( ٢ ) في حلقة البيروليدين غير متماثلة ( Asymmetrical carbon atom ) يتصل بها أربعة مجاميع مختلفة .

و تبلغ الفاعلية البيولوجية : السمية ( Biological activity : Toxicity ) للمشابه الضوئي اليساري عشرة أمثال المشابه اليميني ( D-isomer ) وهو ما يتوقف بدوره كنتيجة مباشرة على الشكل العام للتركيب الفراغي لجزيئي المركب و التي تتيح بدورها المقدرة على الاتطابق التام على سطح المستقبل الحيوي و هو ما يعزى للموانمة العالية : الميل ( Affinity ) لشكل الجزيئي الفراغي و سطح المستقبل الحيوي [ مناطق الإتصال الشبكية الكولونية المحتوية على الوسيط الكيميائي الناقل : الأسيتيل كولين ( Acetylcholine ) في أماكن التقاء الشبك العصبية ( Synaptic junctions ) ] فينبه ( Stimulates ) المستقبلات النيكوتينية ( Nicotinic receptors ) في العقد العصبية اللاإرادية ( Autonomic ganglia ) بالانكفاءات العصبية العضلية ( Neuro muscular junction ) وبعض المسارات الأخرى بالجهاز العصبي المركزي .



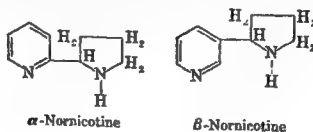
كذلك تختلف درجة سمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا (  $\beta$ -position )  
عن الجزيئات المرتبطة بالموضع ألفا (  $\alpha$ -position ) :



ويلاحظ احتواء مستخلص النيكوتين الطبيعي أيضا على الكالويدات  
أخرى سامة ذات تركيب كيميائي قريب من التركيب الكيميائي لجزيئي  
النيكوتين وهي :

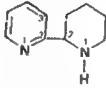
أ-النور نيكوتين ( Nor nicotine ) :

وهي مركبات مطابقة لمثيلاتها ألفا و بيتا نيكوتين عدا مجموعة الميثيل  
المعلقة بذرة نيتروجين حلقة البيروليدين الخماسية ( Pyrrolidine ring ) :



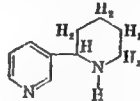
### ب- الأتاباسين (Anabasine) :

و يوجد جزيئى الأتاباسين أيضا أرتباط بين الحلقتين فى الموضع ألفا أناباسين و أرتباط فى الموضع بيتا أناباسين حيث تبلغ سمية المشابه بيتا- أناباسين عشرة أضعاف سمية المشابه ألفا- أناباسين رغم تساوى المسافة بينهما فى كل منهما وهى ٢،٤ أنجستروم أى أن الأرتباط فى الموضع بيتا فى الأتاباسين يعطى مركب نشط بيولوجيا و له فاعلية بيولوجية



$\alpha$ -Anabasine

(المشابه ألفا : غير نشط بيولوجيا)

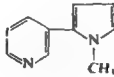


Anabasine (Neonicotine)

(المشابه بيتا : نشط بيولوجيا)

### ج- نيكوتيرين (Nicotyrine) :

وله تقريبا سمية الميتانيكوتين ، حيث تتراوح سميته ٧ - ١٠ مرة من سمية النيكوتين

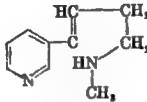


Nicotyrine

### د- ميتا نيكوتين (Meta nicotine) :

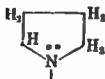
حيث تكون حلقة البيروليدين (Pyrolidine) مكسورة وسميته أقل من

النيكوتين



Metanicotine

ويلاحظ أحتواء جزيئات النيكوتين على مركزين قادرين على إظهار السمية ( الفاعلية البيولوجية ) هما :



أ- حلقة البيروليدين (Pyrolidine ring) :

وهي حلقة خماسية و ليست أروماتية ولكنها ذات طبيعة قاعدية عالية حيث لوغاريتم ثابت التفكك لها ( Dissociation Constant : pka ) يتراوح بين ٧ - ٩ لوجود ظاهرة الرنين ( Resonance phenomena ) حيث ترجع قاعديتها لوجود زوج من الإلكترونات الغير مشتركة على ذرة النيتروجين ( Un chaired pair electrons )



ب- حلقة البيريدين (Pyridine ring) :

وهي حلقة سداسية وذات طبيعة أروماتية وقاعدية ضعيفة فيبلغ لوغاريتم ثابت التفكك لها ( pka ) ٣,١ وترتبط بحلقة البيروليدين في الموضع بيتا .

و مماكانت النيكوتين ذات قيم لوغاريتم ثابت تفكك ( pk<sub>1</sub> ) : ٧,٩ و ( pk<sub>2</sub> ) : ٣,١ عند أس تركيز أيون هيدروجين ( pH ) : ٧ وعليه يكون :

٩٠% من جزيئات النيكوتين في هذه البيئة المائية المتعادلة ( pH ) : ٧

يكون في الصورة النشطة البروتونية المتأينة ( Protonated n )

١٠% من جزيئات النيكوتين في هذه البيئة المائية المتعادلة ( pH ) : ٧

يكون في الصورة النشطة القاعدية الحرة

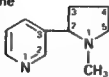
أى أن :

الصورة الغير متأينة (غير نشطة) / Unprotonated  
الصورة المتأينة ( النشطة ) / protonated

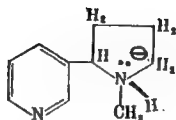
$$[BH] / [H^+] [B^+] = [H^+] / Ka = [BH] / [B^+] -$$

$$١٠ / ١ = ١٠ - ١٠ / ٧ =$$

Nicotine



الصورة الغير متأينة (١٠ % )



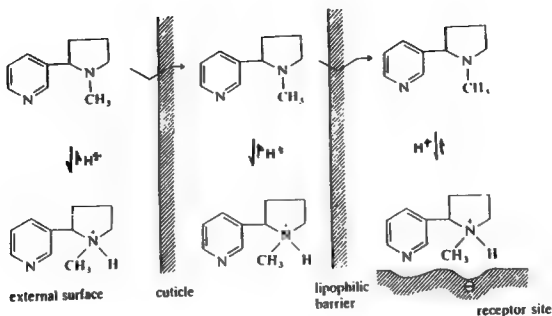
الصورة المتأينة البروتونية  
النشطة ٩٠ % حيث يجذب  
نيكوتين البيروليدين للموقع  
الأيوني بقوى المركب

والصورة القاعدية الحرة ( Free base molecules ) تخزن الاغشية المحيطة بالشبك وعقب اختراقها تتحول للصورة البروتونية النشطة والتي تتفاعل مع مكان المستقبل بالعصب .

فتأين ذرة النيتروجين ( PH : ٦,٥ ) يقل قدرتها على الذوبان بدهون الأغشية لكنها تخترق الغشاء بسهولة وتخرج منه بسهولة مرة أخرى لعدم ارتباطها ، شكل رقم (١٨-١) .

فكما سبق ترتبط الفاعلية البيولوجية ( النشاط الحيوي ) بتركيز جزيئي النيكوتين الغير متأين حيث ثابت تغلغله ينخفض بزيادة أس تركيز أيون الهيدروجين ( pH ) ولذا فعند رقم هيدروجين ( pH ) قدره ٥ = تبلغ السمية من ٥ - ٧ ضعف مثيلتها عند أس تركيز أيون الهيدروجين ( pH ) قدره ٢ .

كذلك توجد علاقة بين تركيب الجزيئي الكيميائي و البنائي ودرجة السمية من حيث موضع ارتباط حلقة البيريدين مع حفة البيروليدين الخماسية : فسمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا ( β ) عشرة أمثال سمية الجزيئات المرتبطة مع ألفا ( α ) رغم تساوى المسافة بينهما بكلا الإرتباطين وهى ٢،٤ أنجستروم .



شكل رقم (١٨-١) : تأثير درجة تأين ذرة النيتروجين علي قدرتها علي الذوبان في ليبيدات الأغشية و الفاعلية البيولوجية

### آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين على الفقرات والحشرات :

ظلت آلية فعل النيكوتين فترة طويلة محيرةً للتوكسيكولوجست لأن فعله يماثل العديد من تأثيرات الأسيتيل كولين حتى أن هذه التأثيرات ( والخاصة بحقن الأسيتيل كولين ) والمماثلة لمثيلاتها بالنيكوتين سميت بالتأثيرات النيكوتينية ( Nicotinic effects ) حيث تتداخل جزيئاته في الالتقاءات العصبية العضلية بنهايات الأعصاب : الشبك العصبية ( Synapses ) فتعوق مستقبلات الأسيتيل كولين فيظل السيال العصبي بصفة مستمرة حتى تجهد العضلات . ففعل النيكوتين في هذه الأماكن مشابه ( mimics normal transmitters ) ، جدول رقم (١٨-١) مما يؤدي إلى :

- أ-زيادة اللعاب ( Salivation ) .
- ب-القيء ( Vomiting ) نتيجة تنبيه العقد العصبية ( ganglionic stimulation )
- ج-ضعف العضلات .
- د-تليف ( Fibrillation ) لتبيه الإنقذات العصبية العضلة
- هـ-انقباضات كولونية ( Cholinic convulsions )
- و-توقف التنفس ( Cessation of Respiration ) لتأثيرها على الجهاز العصبي المركزي ( CNS ) .

جدول رقم (١٨-١) : النيكوتينات السامة الموقفة لمستقبل الأسيتيل كولين في  
روؤس الذباب :

LD <sub>50</sub> (mg / m <sup>3</sup> )	% لـ ١٠ <sup>-٨</sup> مول الإرتباط المسكريني بتركيز ١٠ <sup>-٤</sup> من المركب	المركب
٥	١٠٢	نيكوتين
٤	٩٨	أتاهاسين
١٦	٩٢	٣-بيريدنيل ميثيل داى ميثيل أمين
١١	٩٧	٣-بيريدنيل ميثيل داى إيثيل أمين
أكثر من ١٠٠	٠	ن ون- داى إيثيل نيكوتينا أميد
أكثر من ١٠٠	٠	ن- ( ٣ بيريدنيل ميثيل ) مورفين

و إذا ما أخذنا فى الاعتبار نظرية النقاط الثلاث، وأن الفاعلية البيولوجية ( السمية ) لجريئى المركب السام يعتمد على الوضع الفراغى المميز للمجاميع x ، y ، z بالجزئى مقابل x ، y ، z بسطح المستقبل الحيوي :



أ — فإذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل في مجموعتين فقط فإن كلا المتشابهين اليسارى (L) و اليميني (D) سيظهر نفس الإستجابة من حيث الفاعلية البيولوجية .

ب — أما إذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل في ثلاث مجاميع فهنا نجد أن إحدى المتشابهين فقط هو الذى سيظهر الفاعلية البيولوجية نتيجة تطابق و إنطباق تركيبة الكيميائى الفراغى مع الثلاث نقاط بالمستقبل الحيوي .

وتظهر آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين ( Mode of action ) في كونه مضاد ( Agonist ) لمستقبل الأسيتيل كولين ( Acetyl Choline receptor ) حيث يعد مستقبل الأسيتيل كولين بكلا من الفقاريات والحشرات الهدف الأول لجزيئات النيكوتين :

حيث تؤدي التركيزات المنخفضة من النيكوتين إلى تنبيه الاتصالات النيكوتينية ( Nicotinic Junctions ) في حين أن التركيزات المرتفعة من النيكوتين تخفض ( depresses ) الاتصالات النيكوتينية مما يؤدي لسدها ( Block ) .

ولكون الشبك النيكوتينية بالحشرات موجودة فقط في الجهاز العصبي المركزي حيث العوائق المضادة لنفاذية الجزيئات الهيدروفيلية والمشحونة والنتروجين الرباعى و التي لها تأثيرها السام على الحشرات وليس تأثيرها على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز حيث أن التركيزات السامة لهذه الجزيئات تكون أقل كثيرا عن المحتاج إليها للتنشيط الإنزيمى (  $K_i = 1 - 150 \times 10^{-6}$  مول ) .

فالاتصالات الكولونية ( Cholinergic Junctions ) وهى الاتصالات العصبية ( neuro junctions ) و التى يتوسطها الأسيتيل كولين كناقل عصبى أى المتأثرة

بالحقن بالأسيتيل كولين — عدا المرتبة الرابعة ، و هذه الاتصالات الكولونية قد أمكن تقسيمها لأربعة مراتب تقسيميه ( Categories ) على أساس حساسيتها للعقاقير :

### المرتبة الأولى ( Category 1 ) :

تحتوى على الاتصالات العصبية العضلية الهيكلية ( Skeletal neuromuscular Junctions ) حيث العصب والعضلة الإرادية ( Voluntary muscle ) متقابلان . وتتاثر هذه الاتصالات أو تنبيهه بالنيكوتين و تعاق ( blocked ) بمركب الكورير ( Curare ) كمادة طبية تستخدم لاسترخاء العضلات ثم شللها حيث كان يستخدمها هنود أمريكا الجنوبية لتسميم سهام الصيد بينما لا تتأثر هذه الاتصالات بالأثروبين . وعند التنبيه الزائد ( الإثارة ) للعضلة ( Muscle over stimulate ) فإنها تحدث تحزم و إنقباض للعضلة ( Fasciculation ) وعدم التوافق في الانقباض العضلي : النش ( Twitching ) وعادة ما تكون غير مطابقة لحركة الطرف ( Limb ) .

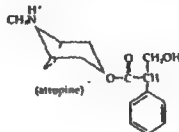
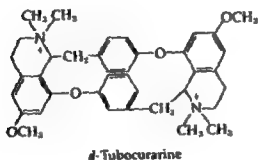
### المرتبة الثانية ( Category II ) :

وتشتمل على الاتصالات العصبية المصدرة ( neuro effector ) للجهاز الباراسيمبثاوى وهو المكان الذى يتقابل فيه العصب الباراسيمبثاوى مع العضلة أو الغدة التى يغذيها العصب ( innervate ) مثل جفن العين والمثانة والقلب وغدد الدموع والغدد اللعابية . وتنبيه هذه الاتصالات العصبية المصدرة بالمسكرين ( Muscarine Mashroom ) و لا تنبهه بالنيكوتين أو الكورير لذا تسمى تأثيراتها التنبيهية

بالتأثيرات المسكرية (Mascarinic effects) وتوقف أو تعوق (blocked) بالأثروبين وتشمل إنقباض الحدقة (myosis) والتبول والبكاء وزيادة اللعاب وأغلب السموم العصبية تؤدي لأعراض تسمم مسكرية توقف بالأثروبين .

### المرتبة الثالثة (111 : Category) :

تحتوى على العقد اللاإرادية (العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية الكولونية) لذا فالأستيل كولين ينبه النظام السمبثاوى والباراسمبثاوى (حيث تتأثر بالنيكوتين ولا تتأثر بالمسكرين أو الأثروبين أو الكورير إلا فى التركيزات العالية جدا .



ولطالما أن العصب السمبثاوى يغزى العديد من العضلات الناعمة و الأعضاء و التى لها أيضا تغذية باراسمبثاوية كالخصيتين والمثانة والقلب والغدد اللعابية فإن تنبيه هذه العقد يؤدي زيادة اللعاب و القيء وفى بعض الأحيان تعمل الأعصاب السمبثاوية و الباراسمبثاوية مضادتين (antag onistically) فالأعصاب السمبثاوية تسرع القلب وتوسع حدقة العين فى حين الأعصاب الباراسمبثاوية تبطئ القلب وتضيق حدقة العين وفى بعض الحالات غير المؤكدة فإن العقد السمبثاوية تتحكم فى الإمداد الدموى و الباراسمبثاوية تتحكم فى النشاط العضلى للمثانة .

#### المرتبة الرابعة ( IV ) :

وتحتوى على الإتصالات الكولينية بالجهاز العصبى المركزى لصعوبة تمييز الناقل الكيميائى فى سلسلها المعقدة ( Webs complex ) للخلايا العصبية ( حالة وجودها بالجهاز العصبى ) : فالمركز التنفسى بالمخ كولينى وتتحكم فى معدل التنفس ووقف الشهيق إذا ما حدثت له إعاقة . فالسموم المؤدية للإنقباضات أفترض أنها تعمل على المركز العصبى لأن الانقباضات تكون من الشئون التوافقية والمنظمة لذلك مركزيا . وعلى الأقل فبعض الإتصالات بالمرتبة الرابعة تتأثر بالنيكوتين والبعض الآخر والمتعلقة بمراكز التنفس تتأثر بالأتروبين ، أما الحقن بالأسيتيل كولين أو المسكرين أو الكورير فلها تأثير قليل . وبالرغم من أن النيكوتين ينتج إنقباضات فإن مصطلح التأثيرات النيكوتينية لا تطلق على التأثيرات المركزية فى حين المصطلح : التأثيرات المسكرية والنيكوتينية تستخدم فقط للأعراض الناشئة عن حقن الأسيتيل كولين و الذى يكون مماثل لما بالأعراض المسكرية و النيكوتينية .

ولهذا يجب وأن تركز التأثيرات النيكوتينية :

١ - لأن التأثيرات النيكوتينية مماثل للأسيتيل كولين فإن النيكوتين يعمل على مستقبلات الأسيتيل كولين ، أى أن مستقبل الأسيتيل كولين يفشل فى التمييز بين الأسيتيل كولين والنيكوتين فيرتبط ويستجيب لكلاهما فالنيكوتين ينبه المستقبلات النيكوتينية فى العقد اللاإرادية بالإنقضاءات العصبية العضلية وبعض المسارات الأخرى فى الجهاز العصبى المركزى ويكون فعل النيكوتين فى هذه الأماكن مماثل للناقل العصبى الطبيعى ( الأسيتيل كولين ) . ويسبب تركيز النيكوتين المنخفض تنبيه الألياف البعد عقدية ( Postganglionic Fibre muscles ) نتيجة سد مستقبلات الأسيتيل كولين فينتقل السيل العصبى مما يؤدى لأداء مستمر ومتكرر حتى تجهد العضلات مسببة سرعة ضربات القلب التى تقل بعد التشنج ثم الشلل فالموت . وعليه يمكن جمع الأعراض بالتدنيات و التى تبدأ بصداع ( Headach ) ودوخة ( Verigs ) وإغماء ( Nausea ) وقى واضطراب بالرؤية والسمع وإرتباك عقلى وتنفس

سريع ثم فقد الوعي مع إرتجافات شديدة تساعد على حالة الخنق ( Esphyia )  
لزيادة إستهلاك الأكسجين .

بينما لا تمثل الأعراض المزمنة مشكلة فهي مركبات متبخرة سريعة  
التطاير يمكن للجسم التخلص منها أو تحويلها لمواد غير سامة بالرننتين  
والكبد والعضلات .

أما التركيزات العالية من النيكوتين فتؤثر على الجهاز العصبى  
المحيطي فتتخفض ضربات القلب حيث يبدأ التأثير على الالتقاءات العصبية  
العضلية فتظهر الأعراض الفسيولوجية و الهستولوجية كتحبب السيوتوبلازم و  
الأجسام الدهنية وتحلل جدر خلايا الإينوسيت .

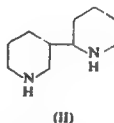
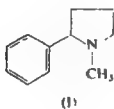
٢-والعامل المعقد هنا هو الحالة العامة للعديد من المماكنات التركيبية وهى  
عندما يكون هناك فائض صغير من النيكوتين أو الأسيتيل كولين فتسبب  
نشاط زائد مما يؤدى بدوره لزيادة الفائض الكبير و الذى يعوق النشاط . ففي  
التسمم الفعلي يمكن تكرار ملاحظة هذين التأثيرين المعاكسين متتابعين لذا  
فنتش العضلة و إنقباضها يتبعها شلل . ولهذا يؤدى النيكوتين لتوسيع حدقة  
العين بالقطط والكلاب وتقلصها فى الأرانب والطيور و بالإنسان يحدث  
انقباض متبوع باتساع .

٣-ومن المرجح ( مع الأخذ فى الاعتبار العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية)  
فإن النيكوتين يؤدى لنتش وتقلص مستد للعضلة ، أما بالضفادع ( Frog )  
و الزواحف ( Reptile ) والطيور فإن هذا التأثير يعاق بالكورير وفي الثدييات  
فإن إنقباض متوسط يؤدى لأعراض متماثلة و التى يمكن تتبعها بواسطة  
تقسيم العصب و بالتالى فإن التأثيرات المركزية هى المسئولة . ففي حالة  
تسمم الفقرات بالنيكوتين تتمثل الأعراض في زيادة اللعاب و قيء و ضعف  
فى العضلات والاكلياف وهى ناتجة عن تأثيرات العقد العصبية العضلية و  
أخيرا انقباض كوليني وتوقف التنفس نتيجة التأثير على الجهاز العصبى  
المركزي ويعالج التسمم بالعقاقير المضادة للانقباض ( Panpamii & Diparcol ) .

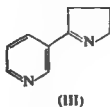
أما بالنسبة لآلية فعلها على الحشرات فنجد أن النيكوتين يقبل سريعا وخلال ساعة فتلاحظ رعشات (Tremors) وانقباضات متبوعة بالشلل وهو ما يشير إلى تأثيره على وظيفة العصب ولكن يظهر سؤال هنا: هل هو على العقدة أو على الجهاز العصبي الطرفي؟ وهل على محور العصب أو أى مكان آخر فموقع الفعل بالصرصور حيث الرعشات يكون على العقد فقط والحقيقة أن النيكوتين وبتركيز  $10^{-3}$  مول ينبه الاتصالات العصبية العضلية و التي تحكم بعصب العضلة ومما سبق نجد أن الموقف هنا يخالف ما يوجد بالتدبيات و الذى يلعب دور مماثل للأسيتيل كولين . وطالما أن الفعل بالجهاز العصبى المركزى بالحشرات كوليني وهو ما يجعلنا نفترض أن النيكوتين يؤثر على العقد العصبية بمثابة الأسيتيل كولين وهو سبب حتى الآن ليس مقبول .

مما سبق يتضح بعض الاحتياجات الواجب توافرها فى التركيب البنائى المؤثرة أى علاقة التركيب البنائى بالفاعلية البيولوجية وهى :

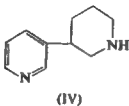
١ - وجود حلقة البيريدين (Pyridine ring) لذا فالمركب التالين غير فعالين .



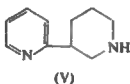
٢ - النتروجين الأكثر قاعدية والمتصل بحلقة بيريدين سيكون له قاعدية متوسطة القوة و ذو ثابت تفكك ( $pka$ ) من ٨ - ٩ ولذا فالمركب التالين ذو القاعدية ٥.٥ غير فعال .



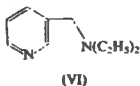
٣- البعد بين ذرتي النيتروجين يجب وأن يكون حوالي ٤,٢ أنجستروم ولذا فالأتاباسين عالي السمية بينما المركب الخامس (IV) غير سام .



٤ - حلقة البيريدين لا يجب وأن يحدث بها إستبدال في الموضع ٢ لذا فالمركب رقم (V) رغم أن له نفس المسافة بين ذرتي النتروجين إلا أنه غير نشط .



٥ - هناك قيود (restriction) واحتياجات للإستبدال المسموح به على النتروجين القاعدي ولهذا فالمركب رقم جيد في سمية كالنيكوتين ، ولكن المركبات المقابلة له وتحتوى على  $NH_2$  أو  $NHCH_3$  أو  $NHC_2H_5$  فقيرة من حيث السمية . ومن المدهش أن المركب  $NHCH_3$  له علاقة بالمركب (VI) السابق مثل النورنيكوتين وليس النيكوتين .

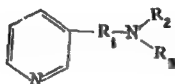


٦ - لا يجب وأن يكون النيتروجين رباعي لأن هذا ينهي فاعليته ومن هنا أشار Yamamoto لإحتياجيين رئيسين لفاعلية مماكنات النيكوتين :

١. فهو يشابه الأسيتيل كولين في صلته التركيبية ( conformation ) وبنيتـه الإليكترونية ( make up ) ويحتاجها ليكون قواعد قوية ولكن ليست رباعية فالمركبات الرباعية لها سلوكها مثل القواعد القوية في كونها كاتيونات عند أس تركيز أيون هيدروجين عالي ، ولكنها تختلف عن النيتروجين الثلاثي في عدم إمتلاكه صورة غير متأينة ( unionized ) وبواسطتها تترن
٢. والقواعد القوية الغير رداعية ( unquaternized ) لها الصفتين و بالتالي يمكنها النفاذ خلال العوائق الأيونية : الأغشية المائية ( Ion barrier ) ولكن بمجرد إختراقها تكون في الصورة البروتونية كما بالشكل السابق رقم (١٨-١)

ومن الواضح أن مماكنات النيكوتين والمماثلة للأسيتيل كولين سيكون لها نيتروجين بروتوني ( Protonated nitrogen ) عند موقع المستقبل و لذا فمجموعة ( R-N-H ) بما تماثل مجموعة  $3[CH_3-N^+]$  بالأسيتيل كولين .

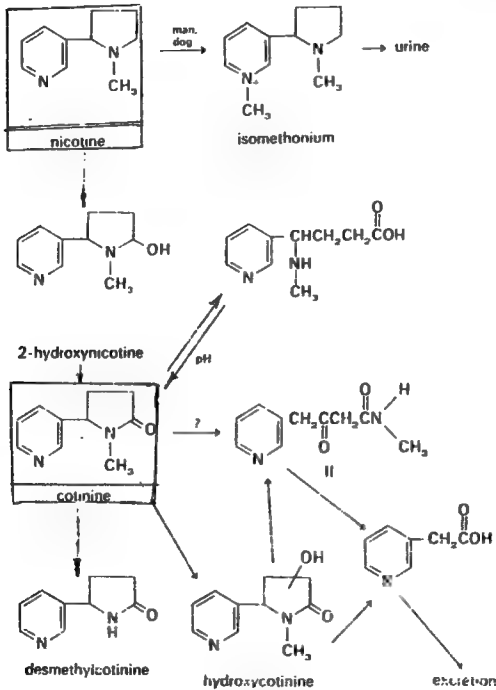
٧ - في المماكن التالي رمزه كلما طالت السلسلة ( R ) عن الميثيلين تنخفض السمية . كذلك تنخفض السمية بزيادة الصفات المانحة للإليكترونات نتيجة الإستبدال على ذرة النيتروجين القاعدية فالإسبدال المانح للإليكترونات يعزز ( Promote ) النشاط الإبادي العالي بواسطة قابليتها لخفض أو إزالة التمرکز للشحنة الموجبة على ذرة النيتروجين بالنيكوتين البروتوني .





## تمثيل النيكوتينات ( Nicotines Metabolism ) :

يمثل النيكوتين أولاً في الكبد ويظهر في بول الكلاب والإنسان بصورة Cotinine و الخريطة التالية شكل رقم (١٨-٣) توضح مسارات تمثيلها في الثدييات :



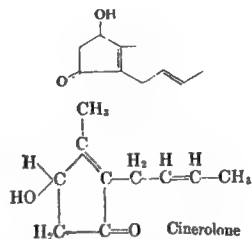
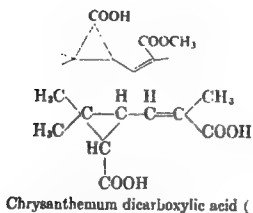
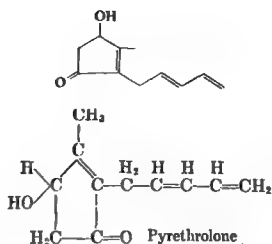
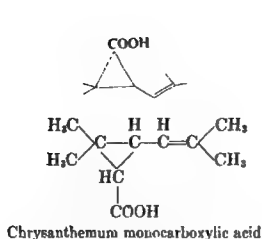
شكل (١٨-٣) : مسارات تمثيل النيكوتينات

## ١-٢- البيريثرينات (Pyrethrins) :

البيريثرينات سموم عصبية طبيعية نباتية تعمل على الجهاز العصبي المركزي للفقرات واللافقاريات ويقل تأثيرها على الطيور والثدييات خاصة ذوات الدم الحار حيث ارتفاع درجة حرارة أجسامهم تساعد على أكسدة جزيئاتها وتحللها ، لذا فالحشرات ذات الدم البارد ( *Poikilothermis* ) أكثر حساسية واستجابة خاصة لصفة الصرع السريع ( Knock down ) المتميزة به .

و البيريثرين مخلوط خاص لمجموعة من البيرثرويدات وهي أقدم مبيدات الآفات العضوية المستخدمة حتى الآن ( ١٣٥ سنة ) . وتستخلص نبات *Chrysanthemum cinerariaefolium* ويتم استخلاصها من خلال طحن الزهور مع مجموعة متنوعة من المذيبات مثل الأسيتون و الميثانول للحصول على البيرثرويدات والشموع والصبغات النباتية و التي تنقى بعد ذلك بالفحم المنشط ( charcoal ) ثم يقطر المذيب تاركا البيريثرين وهو خليط من ٤ استرات ناتجة من تكتيف كحولين كينيون متماثلين كلاهما يحتوى على حلقة خماسية متصلة بأكسجين كيتوني و مجموعة كحولية و هما سينرولون ( Cinerolone ) و بيريثرولون ( Pyrethrolone ) مع حمض البيريثريك ( Pyrethic ) والمحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة و حمض الكرايزانثميك ( Chrysanthemic ) والمحتوى على مجموعة كربوكسيل حرة ومجموعة كربوكسيل إسترية وكلا الحامضين متماثلين من حيث إحتوائهما على حلقة ثلاثية و لإحتواء حمض البيريثريك ( Pyrethic ) و بيريثرولون ( Pyrethrolone ) و سينرولون ( Cinerolone ) على مجموعة فينيل ( Vinyl group : C=C ) وأربع مجموعات مختلفة متصلة بها لذا لها متشابهات وضعية ( Positional isomers ) مضاهي : سيس ( Cis ) ومخالف : ترانس ( Trans ) و التي تشير إلى موضع الإستبدال الكبري على مجموعة الفينيل :





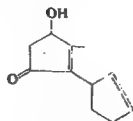
وبعد نجاح و ثبات فاعلية هذه المركبات من حيث الفاعلية البيولوجية  
تم تخليق بيريثرويدات في مجموعتين وهما :

أ-البيرثرين ( Allethrin ) :

وهي إستر حمض الكرايزانثميك + كحول اليرثولون

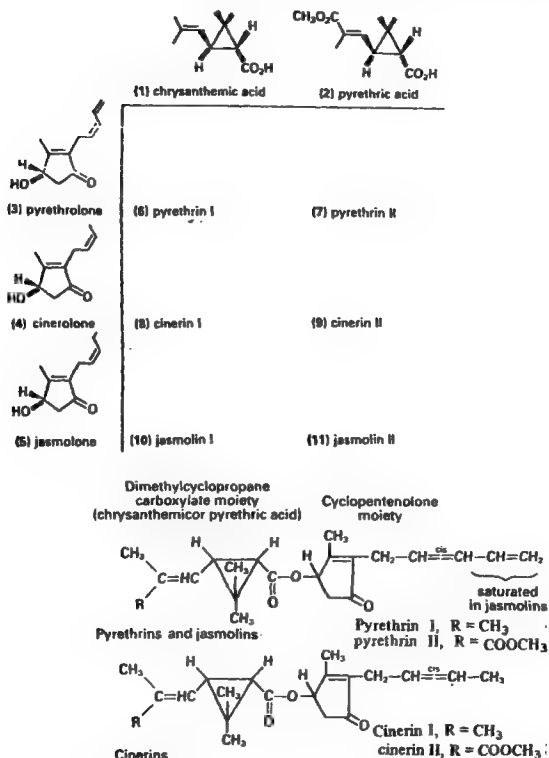
ب-سيكليرين ( Cyclethrine ) :

وهي إستر حمض الكرايزانثميك + كحول مماكن هو سيكلو بنتيل اليرثولون



Alcohol of cyclethrin

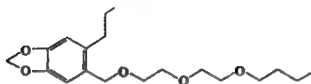
و الشكل التالي رقم (١٨-٤) التركيبات و التكوينات المطلقة للأحماض و الكحولات كمكونات أساسية ( constituent ) لها:



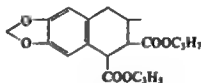
شكل رقم (١٨-٤) : تركيب الإسترات الطبيعية الناتجة من الحمضين

وتضاف المنشطات ( Synergists ) الثابتة لمركبات البيرثرين ( Pyrethrin ) لتحسين صفاتها فالمعروف أنه عند إضافة مركبين لبعضهما فإن سميتهما الناتجة تكون أكثر من مجموع سميتهما معا أى أن سمية المخلوط > سمية المركب (أ) + سمية المركب (ب) أى أن التنشيط أكثر من الإضافة ويعبر عنها أيضا بالتقوية أو التنشيط (Potentiation: Synergism) :

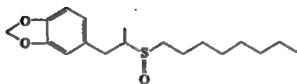
مثل :



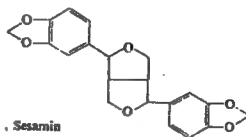
Piperonyl butoxide



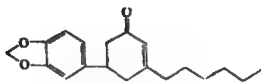
n-Propyl isome



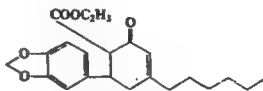
Sulfoxide



, Sesamin



Piperonyl cyclonene  
(major compound)



Piperonyl cyclonene  
(minor component)

وتعمل البيروثرويدات كسم على الجهاز العصبي المركزي بالفقاريات و اللاقاريات ولكن يقل تأثيرها على الطيور والثدييات و نوات الدم الحار (Homoiotherms) فارتفاع درجة حرارة أجسامها تساعد على سرعة أكسدة جزيئاتها وتحللها ولهذا فنوات الدم البارد (Poikilotherms) كالحشرات الأكثر استجابة وحساسية لها .

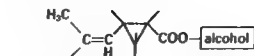
وتظهر أعراض السمية كهياج وإثارة نتيجة تنبيه زائد للجهاز العصبي المركزي والأعصاب الحسية ثم رجفات شديدة يعقبها شلل ففشل تنفسي فالموت وهي أعراض نموذجية للسم العصبي .

وتظهر الأعراض الحادة كصدمة عصبية :صرع (Knockdown) لنفاذها وتخللها السريع والنشاط السطحي لجزيئاتها ودرجة ذوبانها العالية في الليبيد وانتشارها عن طريق الأعصاب فتحدث إنحلال قوى وتآكل للخلايا الفاصلة بين طبقات البروتين الخاص بالألياف وتحلل الغلاف الميليني فتظهر فجوات بالعصب ثم ترتبط بالدهون ويحدث تجمع كروماتيني نووي ثم تظهر فجوات بالسيتوبلازم ثم يتحلل و يذوب الكروماتين لنقص الأكسجين (Anoxia) مع بداية الشلل فيظهر موت موضعي : تتركز بالحبل العصبي والمخ والعضلات وبشرة الجلد ثم تفقد العضلات مرونتها تدريجيا .

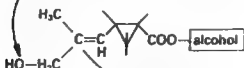
و تركيزاتها المنخفضة تزيد لجهد السالب بعد الموجب (NAP) و التسي تلى قمة الجهد الموجب لتراكم المواد المسببة لعدم الاستقطاب حول الألياف العصبية فتؤدي لزيادة الجهد السالب نتيجة لتكرار إطلاق الشحنات المؤدية للنشاط الزائد لتأثيرها على الغشاء العصبي فتزيد مستوى توصيل الصوديوم والبوتاسيوم فتحدث الإثارة و إنتاج الجهد بشدة : توكسين عصبي نشط و Neuro active toxine) فتنبه الأعصاب بحدوث الشلل .

أما التأثير المعدي الضعيف لها فيرجع لتخللها القناة الهضمية وتأثيرها الموضعي فتسبب شلل جزئي وسبب ضعفها يرجع لفقدانها ٨٥ % من سميتها خلال ساعة من خلال عمليات أكسده حيوية شكل رقم (١٨-٥) لذا تضاف إليها المواد المانعة للأكسدة (Antioxidant) كالهيدروكينون و البيروجالول و حمض التانيك و البيروكاتيكول فتعطى مركبات أكثر ثباتا واشد سمية ولكنها

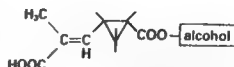
# Pyrethrin I



hydroxymethylation (p.55)  
NADPH

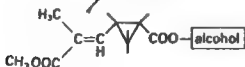


an alcohol  
dehydrogenase?



Hydroxymethyl  
derivative of  
chrysanthemum  
monocarboxylic  
acid ester

# Pyrethrin II



O-demethylation (p.56)  
NADPH



Chrysanthemum  
dicarboxylic  
acid ester

شكل رقم (١٨-٥) : التمثيل التأكسدي المحتمل لجزيئ حمض  
بيريثرين ١ و بيريثرين ٢

أكثر تلوث لمكونات النظام البيئي ، كما قد تضاف إليها مواد منشطة لزيادة  
سميتها لزيادة التنافس والتخلل . و يلاحظ أن الشلل السريع يكون كتأثير  
متناغم ( consistent ) مع التأثيرات على العصب المركزي أو الطرفي أو  
العضلة .

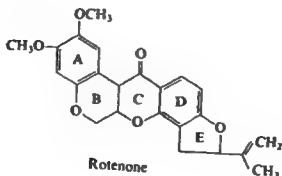
و الجدول التالي رقم (١٨-٢) يوضح بعض صفات المقارنة  
للبيروثرويدات الطبيعية و المخلقة

جدول رقم (١٨-٢): مقارنة لبعض صفات البيريثرويدات الطبيعية والمخلقة

المركب	المعدل والنزوع للسممة	السمية النسبية للذباب المنزلي	الجرعة الفتلة للتصف للفران (ملج / كج)
بيريثرين (Pyrethrin)	جيد	٢	متوسط
بيواليسرين (Bio pyrethrin)	جيد	٦	متوسط
أليثرين (Allethrin)	مقبول	٣	متوسط
رسميثرين (Resmethrin)	فقير	٤٢	عالي
بيورسميثرين (Bio resmethrin)	مقبول	١٠٠	عالي جدا
تتراميثرين (Tetramethrin)	جيد	٧	عالي جدا
بيرميثرين (Permethrin)	فقير	٦٠	متوسط
ديكاميثرين (Decamethrin)	فقير	١٩٠٠	منخفض جدا
فنفاليرات (Fenvalerate)	مقبول	٣٨	منخفض

١-٣- الروتينويدات (Retnoids):

تشمل جزيئات السموم الروتينويدية كالروتينون (Rotenone) والمستخلص من نبات الدريس (Derris) التابع للعائلة البتولية (Leguminosae) على ١٣-٢٠% مادة فعالة بالنبات ككل وترتفع النسبة إلى ٤٠% بالجنور.





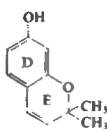
و الاسم العلمي لنبات الدرس هو *Derris elliptica* كما وجد في أصناف مماثلة في أمريكا الجنوبية ( *Lonchocarpus* ) و شرق أفريقيا ( *Tephrosia* ) و وجد أن له أكثر من ثلاثة عشرة مشتق آخر مثل المكون الرئيسي التوكسيكارول و يوجد بنسبة تصل إلى ٦٠ % و كذلك الديجيولين و لها تقريبا ربع سمية الروتينون بينما تصل نسبة السيوماترول إلى ١٥ % وله سمية و نشاط إبادي ضعيف .



Deguelin



7,8-Dehydrotene



Toxicarol



Sumatrol

و يؤثر على تثبيط النظام الناقل لللايكترونات بالميتوكوندريا ( mitochondria ) و تثبيط أكسدة الجلوتامات و تثبيط التوصيل الكهربى بالأعصاب و لهذا تظهر أعراضها الحادة فى صورة إثارة ( Excitation ) ثم هبوط تام لنقص ضربات القلب فسكون فارتخاء لنقص الأكسجين والسكر بالدم ( Hypoglycemia ) نتيجة تثبيط لعملية التنفس ثم فقد التوازن العضلى وفشل فى التنفس والموت .

أما أعراضها المزمنة فتكون فى صورة تعفن لخلايا الكبد مع إرتشاح ليمفاوى حول الوريد البابى الليمفاوى مع اختناق و موت موضعى ( تنكروز ) بالمنطقة الوسطى للقصص مع تليف كيبات الكلى وقواتها وزيادة الدهون بالقناة الهضمية مكان إمتصاص جزيئات الروتينويد .

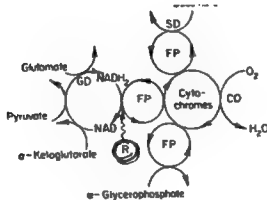
و الأعراض السابقة تكون نتيجة :

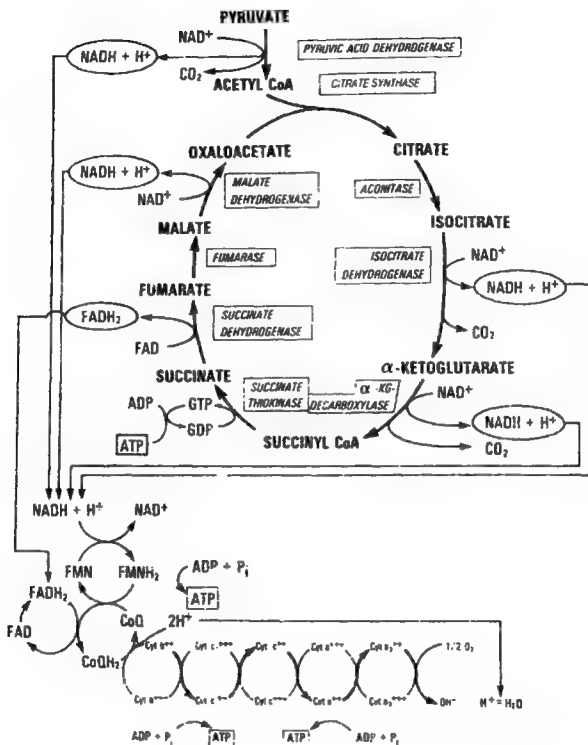
أ- تتدخل جزيئى الروتينون فى تخليق جزيئات الأدينوسين تراهى فوسفات ( ATP ) و المرتبط بعملية الأكسدة والاختزال و التى تكون نتيجتها فسفرة جزيئات الأدينوسين تراهى فوسفات ( ADP ) وتحولها إلى أدينوسين تراهى فوسفات وكسر هذه السلسلة .

ب-تتأثر أكسدة السكسينات نتيجة تثبيط إنزيم المكسينيك أكسيداز وإنزيم المكسينيك ديهيدروجينيز و إنزيم الجلوتاميك ديهيدروجينيز الملامس لمسار أكسدة الجلوتاميك إلى ألفا - كيتوجلوتاريك .

ج-يؤثر على إنزيم السيتوكروم أكسيداز فيثبط أكسدة المرافق الإنزيمي (NADH) واختزال السيتوكروم (ب) فيمنع انفراد الأكسجين أى أنها تعوق عملية الفسفرة التأكسدية ، شكل رقم (١٨-٦) .

ويؤثر على مستوى درجة سمية جزيئات الروتينويد درجة أحجام جسيماتها : فالجسيمات التى تتراوح أقطارها بين ١٠٠ مش تكون الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD<sub>٥٠</sub>) هي ١٥٠ ملج/كج وترتفع الى ١٠٠٠ ملج/كج مع الجسيمات أو الحبيبات الخشنة الأكبر قطرا من السابقة (٦٠ مش) .

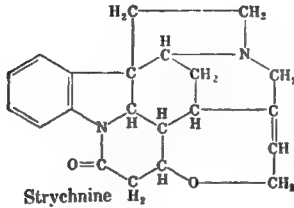




شكل رقم (١٨-٦): مكان إعاقه الازوتينيدات للفسفرة التأكسدية

#### ١-٤- الإستركنين ( Strychnine ) :

يوجد ألكالويد الإستركنين في بذور نبات ( *Strychnos nuxvomica* ) وتبلغ نسبته بها ٣ % و يعد الإستركنين ألكالويد شديد السمية ( Violent poison ) حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريق الفم ( LD<sub>50</sub> ) ٦ ملج / كج من وزن الجسم



#### ٢- السموم الطبيعية البكتيرية والفطرية (Natural bacterial & Fungal Toxins)

حيث تقوم البكتريا بإنتاج توكسينات ( بروتينات ) سامة مثل :

١-٢- بكتريا كلورستريدم ( *Clostridium perfringes* ) :

ويعتقد أنها تولد غاز نتيجة نموها يؤدي بدوره إلى

موت موضعي (تكرز) .

٢-٢- بكتريا كلورستريدم ( *Clostridium Tetani* ) :

وتفرز توكسين بروتيني وزنه ٧٠٠٠٠ دالتون

المسمى باسم تيتانوس ( Tetanos pasmen ) و الذي

يتحرك خلال عصب الخلية حتى يرتبط مع

( gangliosides ) في ساق المخ أو الحبل الشوكي فيسد

مدخل تشييط الشبك أو الخلايا العصبية المحركة الشوكية .

٢-٣- بكتريا كلورستريدم ( Clostridium batulum ) :

وتنتج بروتين أكثر سمية يرتبط بطرف العصب القبل شبكى ( Pre synaptic ) للخلاية الكولينية فتثبط إنفراد الأسيتيل كولين فيفقد وظيفة التوصيل العصبى .  
وفعل هذا التوكسين على الجهاز العصبى الطرفى .  
• حرج

٢-٤- فطر ( Ergot fungus ) :

و يفرز الكالويد يحتوى على حمض داى إيثيل اميد  
( Lysergic acid : LSD )

٢-٥- فطر عيش الغراب ( Amanita ) :

وينتج سلسلة من الببتيدات الحلقية ( Cycloocta peptides )  
وتسمى بأسم ( Amanitines ) ولها تأثير سام متأخر  
عصبى على المخ الشوكى ( Cerebrospinal ) وربما تعزى  
لفعلها المتخصص على تشييط إنزيم ( RNA Polymerase )  
فيقتل الخلية .

وفى حالات التسمم البكتيرى يعطى الجلوبيولين المناعى - ( Immuno globulin )  
G) كمضاد للتسمم ( Anti toxine ) كعلاج يريح الأفعال الطرفية ولكن ربما  
تتبقى بعض المنبقيات تؤدى لتخريب فى المخ خاصة توكسين البوتولينيسم  
( Botulinum ) والتي تنفذ من العائق الدورى المخى ( Blood Barrier Brain:BBB ) .

### ٣- السمووم الططبعيةة الحيوانيةة ( Natural Animal poisons ):

وهذه النواتج الحيوانية غالبا ما تصاحب سمووم الأفاعى ( Snake Venoms ) أو الزواحف ( Reptiles ) مثل *Gila monsters* ومن المهم أن ينوه أن هذه السمووم ذات مكونات لها فعل عصبى سام ( Neuro toxins ) كما بأنواع سمووم *Puffer* و *globe* و التى يمكنها حقن السم أثناء الإلهام أو القذف به فى عدة اتجاهات .

كذلك السم الرباعى ( Tetrado toxin ) الموجود بكبد ومبايض بعض الأسماك والمثبط لقنوات الصوديوم بأغشية الخلايا العصبية . أيضا توكسين ( Nereis toxin ) وهى مركبات سامة معزولة من الديدان البحرية *Lumbriconereis Heteropoda* حيث تلعب دورها على المستقبلات النيكوتينية و المسكرية .

أما السمووم العصبيةة الكامنة ( Potent neurotoxin ) و التى تحتوىها إفرازات الجلد مثل سم الضفادع الموجود بجلدها ( *Phyllobates aurataneia* ) والمسمى بسم مقدمة السهام ( Colombian arrow ) وهو سم إسترويدى قاعدى وكلها لسهل تأثيرات عصبيةة .

## الباب التاسع عشر

### التسمم الوظيفي





## التسمم الوظيفي ( Functional toxicity ) :

ينشأ التلف ( Damage ) و الذي يحدث في أحاسيس البصر والسمع و اللمس نتيجة اختفاء مادة الميلين ( Demyelination ) من محاور الخلايا العصبية أو لحدوث التهاب للنهايات العصبية الطرفية أو لضمور الأعصاب بالطبقات القشرية بمناطق استقبال الإحساس كالعمى الناتج عن تلف القشرة رغم سلامة باقي مسار الإحساس .

فالتسمم بالرصاص أو بإحدى مركبات الزئبق العضوية خاصة للأطفال يؤدي لتلف واضح بالسمع والبصر ويصاحبها رعشة وزيادة في الحساسية في حاسة اللمس .

كما أن حدوث اضطراب في عملية التعليم والذاكرة يكون نتيجة تلف القشرة المخية ( Cerebral cortex ) و الهيبوكامبيس ( Hippocampus : H<sub>2</sub> ) و الاجسام الثديية ( Mammillary bodies ) و التى وظيفتها تكوين الرموز .

كما أن حدوث اضطراب فى الشهوة والتئاسل والتنفس يكون نتيجة تلف النخاع ( Medulla ) و الهيبوكامبيس و التى وظيفتها التوافق الحركى و الحسى ( Sensory & motor integration )

أيضا حدوث اضطراب فى الحركة والنشاط وعدم توافقهما يكون نتيجة تلف بالجهاز الهرمونى الحركى والعقد القاعدية بالمخ و التى وظيفتها الحركات اللاإدارية والإدارية

أما حدوث عدم الثبات العاطفى ( Emotional instability ) والانحرافات الجنسية يكون نتيجة تلف الفص الليمباوى ( Limbic lobe ) ووظيفة التطرف العاطفى .

## التكامل الحسى والحركى ( Sensory & motor integration ):

أظهرت الدراسات التوكسيكولوجية وجود ارتباط بين زمن الفعل و البطئ فيه مع حجم إصابة المخ بل والضمور القشرى ( Cortex atrophy ) العام والمقام بتضخم البطينات المخية المرتبطة بتدهور الأداء الحسى البصرى و الحركى .

فلو حظ أن أملاح الرصاص غير العضوية وكذلك أملاح الفوسفور العضوية كالتراي أورثو فوسفات (Tri ortho Phosphate) والمسببة لاضطراب حسي و حركي حيث أن التلف الحسي وحده يمكن وأن يؤثر على الوظيفة الحركية .

وتستخدم الطرق الفعالة لمعرفة مدى التلف بالإحساس البصري والسمعي كأساليب أداء سهله للتكيف تتطلب التمييز بشدة بين الضوء والغمسة كذلك تستخدم اختبارات الوظائف الحركية لتقييم الجهاز الحركي حيث أن قياس الوظائف الحسية يعتمد على الحركة كذلك تستخدم طرق إختبار الإشارة و الإحساس عن طريق رد الفعل و... يتبعه من ردود فعل حسية وحركية .

وتفقد الوظيفة الحركية يفقد الميلين أو نتيجة تلف الخلايا العصبية أو كلاهما و ذلك نتيجة الاختلال أو نتيجة فقد الوظيفة الحركية بالإضافة لوجود مواد تسبب اختلال عصبي مزدوج حسي و حركي . فتؤدي سادة أيسو نيوتين هيدرازيد إلي فقد الميلين من الألياف العصبية الحركية ثم ضعف أو شلل بالعضلات في حالة تلف ذيل الخلية العصبية أو التهاب أعصاب العضلات الإرادية وتنبأ عدم استقامة الخطوة (Ataxia) من ضعف العضلات أما عدم توازن الحركة و المشي فينشأ من تلف التوافق الحركي البصري دون إصابة أطراف الأعصاب .

وتعتمد طرق الاختبارات الوظيفية للأداء الوظيفي العنصري العصبى على الطرق الفسيولوجية لتسجيل سرعة التوصيل و طاقة جهد الأعصاب الطرفية ، حيث ثبت عدم دقة الاختبارات بسرعة التوصيل للكشف عن تلف الأعصاب الطرفية فليست كل ذيول خلايا الأعصاب تتلف في نفس الوقت بالتعرض لجزيئات سموم معينة و بالتالى فالسليم منها يعمل توصيل الحركة عاديا في حين تكون هنا طاقة الجهد الكامنة المركبة ( محصوع المنحنيات الناشئة عن طاقة الجهد الكامنة للألياف الموصلة أكثر حساسية ) .

### الوظائف المدموجة ( Integrative Functional ) :

بعد التعليم باستخدام الإحساس بالتكيف صفة مشتركة أرطائف الجهاز العصبى المركزى واختبارها يعكس التلف خاصة عندما تتهاجر مقرة الجهاز العصبى على التكيف .

## ١- تكوين الرموز ( Symbol Formation ) :

تعد طرق قياس الذاكرة والتعليم في حدود الحس بتكامل المعلومات عن طريق الرموز طرق قيمة لتقدير التأثيرات السامة للمركبات ، فعندما تكون الذاكرة أو التعليم أو الاثنين معا يكون التلف الوظيفي هنا ضجر وارتباك أو تشويش ( Confusional state ) حيث تستخدم طريقة ( Maz ) للكشف عن إعاقة الذاكرة والمقدرة على التعليم لوجود علاقة بين حجم الإصابة ومدى العيب الحادث بالسلوك وهي نظام من الطرق المركبة والمتقاطعة لقياس الذكاء والتحقق من مدى التعليم والإخفاق بها يكون بسبب تلف عضوي بالمخ لتعرضه للسموم.

أما إصابة الذاكرة فتكون الإصابة مزدوجة بناحيتي المخ و الهيبوكامبيس الخاص بالقدرة العادية على وجود ذاكرة سريعة مع نسيان متدرج يدل علي تغير في الهيبوكامبيس فالمسار التكاملي للذاكرة يتضمن الهيبوكامبيس و الفورنيكس و الهيبوثالاس والجسم الندي والوصلة الندية الثلاثية والضمور القشري .

## ٢- الأداء الحسي الحركي ( Sensory motor Integration ) :

حيث توجد علاقة بينهما وبين التلف المخي فأول أكسيد الكربون يسبب تلف وظيفي في المخ . و يفيد في ذلك قياس زمن رد الفعل ( إختبار تجنب مكوك الصندوق ) و قياس الأداء ( علي قضيب دوار أو بذل قوة ثابتة علي رافعة ) .

فعند التعرض للزئبق بصورة مزمنة يحدث إختلال في تنظيم الغذاء و الطاقة وهي دلالة مبكرة للتأثير الأولي علي أي من الأعضاء الكبرى سيتأثر بالجهاز العصبي .

## ٣- الإستجابة العاطفية ( Emotional response ) :

الإثارة و التشنجات الناشئة عن تأثر الجهاز اللمباوي ( الهيبوكامبيس ) و المتحكم في السلوك العاطفي خاصة مع التعرض المزمن للزئبق و التي تكون

في صورة هياج (erethism) و خوف و قلق و رعشة و سيولة اللعاب أو عند التعرض الحاد إلي أول أكسيد الكربون و الذي يؤدي إلي فقد الذاكرة و اكتئاب و عدم ثبات عاطفي ( Emotional instability ) خاصة في فترة ما بعد الأنوكسيا ، أيضا أدي تعرض الفئران الغير كاملة النمو إلي الرصاص إلي تغير سلوكها و حدوديتها .

## المصطلحات



## (A)

abasia	عدم القدرة على المشي	aggregation	التجمع
abdomen	بطن - جوف	agony	الم مبرح ( حد )
ablactation	الانقطاع	AVG ratio albumin / globulin ratio	نسبة الألبومين للجلوبولين
abnormal living embryo	الجنين الحي المتفرد	agricultural chemicals	الكيمويات الزراعية
abscess	خراج	air pollution	تلوث الهواء
absorption	الامتصاص	alimentary canal	القناة الغذائية
acaricidal action	القتل الالبدى ضد الاكرومات	alkaline phosphatase	الفوسفاتيز القلوى
acaricide	مبيد لكروس	allergic inflammation	تألمج الحساسية
acceleration of maturation	اسراع النراج	allergic reaction test	اختبار قلس الحساسية
acceptable daily intake (ADI)	الحد اليومي المسموح بتناوله	allergic test	اختبار الحساسية
acceptable daily intake for man (ADI)	الحد اليومي المسموح للامسان بتناوله	analogue	مماثل
accidental residue	المخلفات العرضية	anasarca	استسقاء عام
acetamide	الاسيتاميد	anatoxin	غير سام
acidophile	محب للحموضة	anemia	فقر الدم
acidosis	الحامضى ( الحموضة )	anesthesia	فقدان الحس - تخدير
acting site	موضع التأثير	anesthetize	بخدر
actinomyces	الاكتينوميثيس	anorexia	فقد الشهية
activated carbon	الكربون المنشط	antagonism	التضاد
activation	تنشيط	anthrax	مرض الجمرة الخبيثة
active ingredient ( a.i. )	مادة فعالة	antibiotic	مضاد حيوى
acute ingestion	التسمم الحاد عن طريق الفم	antibody	الجسم المضاد
acute intoxication	التسمم الحاد	antidote	ترياق
acute necrosis	الضرر النوى الحاد	antigen	مولد المضاد
acute poisoning	التسمم الحاد	antitoxin	مضاد للسم
		anus	الشرج
		applicable concentration	تركيز المستخدم
		application dosage	الجرعة المستخدمة

acute toxicity	السمية الحادة
adaptability	التكيف
additive	إضافي
adenoma	ورم غدي
adenitis	التهاب الغدة المعوية
adipose tissue	نسيج دهني
adipositas cordis	التهاب الشحج الدهني
adrenal cortex	قشرة الكلية
adrenal gland	غدة فوق الكلية
adult	بالغ
aerobic	هوائي
agglomerate	تكتل

aromatic ring	حلقة عطرية
arteriosclerosis	تصلب الشرايين
artery	شريان
asthma	داء الربو
ataxia	الهرع - التلعج
atony	وهي - ضعف
atrophy	الضمور
atropine	الأتروبين (مصاد التشنج)
autointoxication	تسمم ذاتي
autonomic nervous system function	الوظيفة اللا ارادية للجهاز العصبي
autopsy	تسريح الجثة

### ( B )

bacteriostatic action	كبح نمو البكتيريا دور غلها
behavior pattern	نمط السلوك
bile	لصعراء
bilirubin	البيرومين
bio-active compound	مركب ذو نشاط حيوي
bioassay	الفحص الحيوي لكمي
biochemical examination	الانهيار الحيوي
biodegradation	النشاط الحيوي
biological activity	طريقة التقييم الحيوي
biological assay method	الهدم الحيوي
biological breakdown	التفكيك الحيوي
biological concentration	التضخم الحيوي
biological magnification	التخليق الحيوي
biosynthesis	استئصال نسيج من الجسد الحي للفحص المجهرى
biosy	

biotic potential	الاقترار الحيوي
birth rate	معدل الولادة
bladder	المثانة
bleeding	الانماء - الاراف
boold urea nitrogen (BUN)	نيتروجين يوريا الدم
blotch	زبداء وزن الجسم
body weight increase	نمذاع للمعلم
bone marrow	نخاع العظ
bradycardia	المنع
brain	مخ
brain stem	ساق المخ
breakdown	التفكك
bronchitis	الالتهاب الشعبي
bronchus	شعبة القصبة الهوائية
bulba	بنرة
by-product	منتج ثانوي



## (C)

caecum	المصراع الاعور	ciliary body	جسم هادي
cancer	السرطان	cirrhosis of the liver	التليف الكبدى
carbamate insecticide	مبيد كارباماتى	classification	تصنيف - تصنيف
carbohydrate metabolism	تمثيل الكربوهيدرات	clinical symptom	الاعراض المرضية التشخيصية
carcinogenesis	تكوين السرطان	colon	القولون
carcinogenicity	محدث للسرطان (السرطنة)	coma	غيبوبة
carcinogens	مواد محدثة للسرطان (مسرطنة)	conditional acceptable daily intake	الحد اليومي المشروط المسموح بتناولة
carrier	مادة حاملة	congestion	احتقان
caustic agent	عامل مسبب	conjugation	الاقتران
cell infiltration	توحيح خلوى (توحيح ، نضح)	constipation	الامساك
central nervous function	وظيفة عصبية مركزية	contact toxicity	السمية التلامسية
central nervous system	الجهاز العصبى المركزى	convulsive seizure	نوبة تشنجية
cerebrum ( cerebral )	المخ	convulsive seizure	نوبة تشنجية
cerebrum abscess	خراج فى المخ	corrosion	تناكل
cerebellum ( cerebellar )	المخيخ	corrosive poison	سم بحث لتناكل
chemical decomposition	التحلل الكيماوى	cortex	القشرة - اللحاء
chemical injury	الضرر الكيماوى	critical period	الفترة الحرجة
cholesterol	كوليستيرول	cross sensitivity	الحساسية المشتركة
cholinesterase	انزيم الكولين استريز	curative effect	التأثير العلاجى
chronic intoxication	تسمم مزمن	cyanosis	ازرقاق البشرة
chronic poisoning	تسمم المزمن	cust	حوصلة
chronic toxicity	السمية المزمنة		
cilia	احداق		

## (D)

dead embryo	الجنين الميت	diffusion	الانتشار
decarboxylation	فقد مجموعة الكربوكسيل	diffusion coefficient	معامل الانتشار
decomposition	التحلل	digestive canal	القناة الهضمية
decomposition product	ناتج التحلل	digestive system	الجهاز الهضمى
defecation	تصفية	diluent	مادة حقة
degeneration	تحلل - ضا	dilution	تخفيف

degradation	التدهيل	dilution ratio	معدل التخفيف
degradation product	نتج التدهيل	dissociation factor	عمل التفتك
degradative pathway	مسار التدهيل	distribution	توزيع
delayed action	الفعل المتأخر	disturbances of function	اضطرابات وظيفية
deposit	الراسب - المادة المتخلفة	dizziness	دوار - دوخة
deposit distribution	توزيع الراسب	donator	مفح
deposit efficiency	كفاءة الاستقرار للرواسب	dosage	تخريب
deposition	الاستقرار	dosage-mortality curve	معنى علاقة الموت بالجرعة
deposit ratio	معدل الترسيب	dosage-response curve	معنى الاستجابة مع الجرعة
depression	حصض - هبوط	dose	الجرعة
derivative	مشتق - مائة ثانوية	driveling	سحولة اللعاب
desorption	الاتفراد	duodenum	المعى الاثنى عشر
detoxication	فقد السمية	duca mater	الأم الجافية
detoxication method	طريقة إزالة السمية	duration of exposure	تولم مدة لتعرض
detoxication therapy	علاج إزالة السمية	dyspepsia	سوء الهضم
diabetes mellitus	داء البول السكرى	dysphagia	عسر البلع
diagnosis	التحجس	dyspnea	عسر التنفس
diarrhea	الاسهال		
diencephalon	الدماغ المتوسط		

( E )

ecosystem	النظم البيئى	epithelium	الغشاء المبطن ( الطلائى )
edema	الاستسقاء	epoxidation	هرو الاكسدة
electric charge	شحنة كهربية	erosion	تآكل
electro-encephalogram(EEG)	صورة كهربية للدماغ	erythrocyte	الكرية الحمراء
electron transport system	نظم نقل الالكترونات	esophagus	المرىء
electrophoresis	الهجرة الكهربائية	esterase	استريز ( انزيمت تحلل الاسترات )
elimination	إزالة	estimated dose	الجرعة المستنتجة
elution	إزاحة - تحريك	exciting cause	سبب الجراح
embuin	الدماغ الانتهالى	excreta	مترزات الجسم ( العرق - البول )
endocrine gland	الغدة الصماء	exotoxin	سم خارجى
		external residue	المخلفات الخارجية

endotoxin	سم داخلي المنشأ	external symptom	الاعراض الخارجة
environmental poisoning	التسمم البيئي	extraction	الاستخلاص
environmental contamination ( Pollution )	التلوث البيئي	extremely poisonous substance	مادة في غلبة السمية
enzyme system	النظام الانزيمي	extremity	أقصى درجات الحالة
eosinocyte	خلايا قليلة الصبغ بالوسمين	extrinsic factor	علل خارجي - علل عرضي

( F )

fatal dose	جرعة مميتة	final body weight	وزن الجسم النهائي
fatty degeneration	تصلب الدهون	foamy	رغوي
fatty liver	كبد دهني ( المتدهن )	food chain	سلسلة غذائية
fauna	مجموعة الكائنات الحية	food consumption	المسحوق
female	أنثى	food intake	الغذاء المتناول
fibrinous	أليافي	forced ingestion	هضم اضطراري
fibroma	الورم الليفى	fraction	كسرة - جزء
fibrosis	تليف	fungicidal action	الفعل ضد الفطريات

( G )

gall	صفراء	glutamic pyruvic transaminase (GPT)	جلوتاميك بيروفيك ترانس آميناز
gall bladder	الحويصلة الصفراوية	glycogen	جليكوجين
gastric irrigation	الغسل المعدي	granulocyte	خلية حبيبية
gastric lavage	غسل معدي	granuloma	الورم الحبيبي
gastritis	التهاب المعدة	gray matter	المادة الرمادية
gastrointestinal	معد معوي	gross examination	فحص شامل
general action	الفعل العام	guinea - pig	خنزير غينيا
glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)	جلوتاميك أوكسالوأسيتيك ترانس آميناز		

( H )

haemolysis	تصلب كرات الدم	hydrophilic-lipophil balance	التوازن المائي الدهني
half-life interval	نصف فترة الحياة	hydrophilic property	صفات حب الماء
hamster	الهامستر ( حيوان من القوارض )	hydrophobic property	صفات حب الدهون
headache	الصداع		

heart	قلب	hydroxylation	الهيدروكسلة
hematocrit (HCT)	راسب دموي ( هيماتوكريت ) ( محتويات خلوية في الدم )	hydroxy group	مجموعة الهيدروكسيل
hematological finding	نتيجة مكونات الدم	hyperemia	احمرار
hemoglobin	هيموجلوبين - خضاب الدم	hyperergy	فرط الحساسية
hemolysis	تحلل الدم - زوال الخضاب	hyperplasia	فرط التكون - فرط الامتساح
hemorrhage	نزف دموي	hypersensitiveness	فرط الحساسية
hepatic function	وظيفة كبدية	hypertension	فرط التوتر
hepatitis	التهاب كبدى	hypertrophy	فرط - تضخم
hormone	هورمون	hyperergy	ضعف التحلوس
hydrolysate	محلول بلماء ( هيدرولايزات )	hypofunction	ضعف الدشلا
hydrolysis	التحلل المائى	hypoglycemic state	حالة نقص سكر الدم
		hypotension	انخفاض ضغط الدم

( I )

icterus	يرقان - صفار	internal residue	بقايا داخلية
identification	تعريف	intestinal flora	كائنات المعى النقية
ileum	اللفائى	intestine	معى
immunity	مناعة	intoxication	اقصم - زيادة السمية
inactivation	تسليط النشاط	intrinsic factor	عامل داخلى
incidence	حدوث - ورود	inversion	انقلاب
inert	خامل	invertebrate	لا فترى
infiltrate	يرشح - رشاحة	in vitro	خارج الامسجة الحية ( فى الالطب )
ingestion	ابتلاع	in nitro metabolic activation assay	تقدير النشاط التمثلى خارج الجسم
inhibition	تثبط	in vivo	فى الجسم الحى
injection	حقن	ionophores	امشردا لىونى
innocuous	عديم الاذى	irritable	قابل للتعبية ( لئلافة )
inorganic pesticide	مبيد غير عسوى	isolation	عزل
in situ	فى موضعة	isomer	مشابه
insulin	انسولين	isozyme	شبه الايزيم
intermediate metabolite	ناتج تشلل وسيط		

( J )

jaundice	يرقان	joint action	الفعل المشترك
----------	-------	--------------	---------------

( K )

keratin	كيراتين - مادة عريفة	kidney damage	تلف الكلية
kidney	كلية		

## ( L )

laboratory test	اختبار معلى	lethal synthesis	تخليق مميت
lacrimation	تدمع	leucocyte	الكرية البيضاء
large intestine	المعى الغليظ	leukemia	لوكميا - ابيضاض الدم
larynx	الحنجرة	leukopenia	نقص كريات الدم البيضاء
latent poisoning	تسمم متخفر	life cycle	دورة الحياة
LDH=latic dehydrogenase	لاكتيك ديهيدروجينيز	life-span toxicity study	دراسة السمية مدى الحياة
leakage	التسرب	lipid tissue	نسيج دهنى
lesion	ضرر	lipophilic property	صفات الحب للدهون
lethal concentration	تركيز قاتل	liver	الكبد
lethal dosage	جرعة قاتلة	liver cirrhosis	تليف الكبد
lethal dose 50 (LD 50 )	الجرعة النصفية القاتلة ( ج ق )	local action	الفعل الموضعى
		long-term toxicity test	سمية طويلة الامد
		lumbar	فطنى

## ( M )

main cause	المسبب الرئيسى	methylation	المعالجة بالميثيل -الميثلة
main effect	التأثير الرئيسى	micelle	تسعات جزئية ( الممبل )
male	ذكر	microsome	ميكروسوم
malformation	تشوه	midbrain	لحماخ المتوسط
malignancy	ورم خبيث	mild case	حالة معتدلة ( غير حادة )
mammal	ثديى	minimum detectable amount	أقل كمية يمكن تقديرها
maximal dose	الجرعة القصوى	minimum inhibitory concentration (MIC)	أقل تركيز يحدث تثبيط
maximum allowable concentration (MAC)	أقصى تركيز مسموح به	minimumtoxic level	أقل مستوى سام
maximum no-effect level (MNL)	أقصى مستوى عدم الأثر	miosis	انقسام منصف
maximum safety level	أقصى حد أمان	mitochondria	ميتوكوندريا ( الحبيبات الخيطية )
maximum tolerated dose	أقصى جرعة يمكن تحملها	mixture	مخلوط
mediastinum	المنصف	mode of action	طريقة أو كيفية الفعل
medulla	انخاع ( قلب )	moderate case	حالة متوسطة
medulla oblongata	انخاع المستطيل	molecular weight	الوزن الجزيئى
medulla spinalis	انخاع الشوكى	monkey	قرود
medura	انخاع	mortality	موت
medura oblongata	انخاع المستطيل	motility	حركة
membrane damage	تطلم الغشاء	motoric paralysis	شلل حركى
mesentry	المساريقا	mouse	فئ
		mucosa	لشاء المخاطى

mesoderm	الطبقة المتوسطة	mucous membrane	الغشاء المخاطي
mesentery	المساريقا	mutagenesis	التبدل الخلقى - تكوين الطفرات
metabolic product	ناتج أيضي (ناتج تمثيلي)	mutagenic	مسبب التحول الخلقى - طغرى
metabolism	التمثيل (الايض)	mutation frequency	مرات التحول
metabolite	ناتج تمثيل	mycoplasma	ميكوبلازما
metaplasia	التبدل الكامل (التتبع)		

( N )

nausea	غثيان - غول	neutocyte	حلية متعادلة
nerosis	موت موصى - التكرز	no effect level	المستوى عدم الأثر
necropsy = autopsy	تشريح الجثة بعد الوفاة	noxious gass	غاز صار بالسمكة
necropsy finding	نتيجة تشريح الجثة	nucleophilic reaction	تفاعل محب للنواة
neoplasm	ورم	nuisance threshold	حد الإزعاج
nervous system	الجهاز العصبي	numb lips	فقد الحس

( O )

oral administration	المعاملة عن طريق الفم	ostium	الفتحة
oral toxicity	السمية عن طريق الفم ( التمثلي )	outbreak	انفجار ( لاصلة شديدة )
organ affinity	التوافق العضوي	oxidation	الاكسدة
ostiole	فتحة - ثغرة	oxidant	مادة مؤكسدة
		ozonosphere	الطبقة الأوزونية

( P )

palpitation	خفقان القلب بسرعة	pylorus	فتحة البواب
pancreas	بنكرياس	phenosulfonphthalein excretion (PSP)	إخراج الفينول سلفونفثالين
pancreatitis	التهاب البنكرياس	photolysis	انحلال بالضوء
paralysis	شلل	photoreduction	اختزال ضوئي
[parasecretion	فرط الإفراز	photosynthesis	تخليق نو بناء ضوئي
parasympathetic nervous system	الجهاز العصبي الباراسمبتوي	physiological active substance	مادة نشطة
parsympathetic nervous system	الجهاز العصبي الباراسمبتوي	pia mater	ضيقولجيا
parenchyma	النزنية - النسيج الحشوي	pinocytosis	الأم الحنون
parent compound	مركب أبوي	pituitary	نخلي
paresthesia	تشوش الحس	plasma	البلازما

pathological finding	الظواهر المرضية	poison	سم
pathological physiology	فسيولوجيا الأمراض	poisoning from agricultural chemicals	التسمم من الكيماويات الزراعية
penetration	نفاذية	poisoning mechanism	ميكانيكية التسمم
periodicity	دورية	poisonous substance	مادة سامة
period of half decay	نصف فترة الاضمحلال	pollution	تلوث
peripheral nervous system	الجهاز العصبي الطرفي	portal vein	وريد بابي
peritoneal cavity	التجويف البريتوني	potentiated toxicity	سمه كالمه
peritoneum	البريتون	pregnancy rate	معدل الحمل (الحمل)
peritonitis	التهاب البريتون	pregnancy term	نوع الحمل
permissible level	الحد المسموح به	pregnant	حامل-حبل
pesticide pollution	التلوث بالمبيدات	premature heat	دفعه غير كامله
pesticide poisoning	التسمم بالمبيدات	prenatal method	طريقه قبل الولادة
pesticide residue	مخلفات المبيدات	preventive effect	تأثير وقائي
phagocytosis	ابتلاع - بلعة	primary shock	صدمة أولية
pharmacological action	الفعل الدوائي	primer effect	تأثير أولي
pharynx	البلعوم	probable safe intake for man (PSI)	حد الأمان المحتمل عن طريق تناول مع الطعام
phenobarbital	الفيوباربیتال	proctitis	التهاب المستقيم
phenolsulphonphthalein excretion (PSP)	إخراج الفينول سلفونفثالين	proliferation	تكاثر (تكاثر) متزايد
prolonged action	الفعل طويل الأثر	prostate	غدة البروستاتا
protoplasmic poison	سم بروتوبلازمي	purity	نقاؤه

## (Q)

quadriradial	رباعي الأضلاع	quick action	الفعل السريع
--------------	---------------	--------------	--------------

## (R)

rabbit	أرنب	rapid action	الفعل السريع
recommended concentra- tion	التركيز الموصى به	recvery	استرجاع
rectum	المستقيم	red blood cell(RBC)	كروية دموية حمراء
redness	احمرار	repead application	معالجة متكررة
remedy	علاج (أو دواء)	residual effectiveness	ففاعليته الباقية للمخلفات
reproducibility	تكرار حدوث	residue	مخلفات
	الظواهر تحت نفس الظروف	reflex	فعل انعكاسي
residual toxicity	سمية المخلفات	reversible	معاكوس (مقلوب)
RL50 =median residue-life	نصف فترة البقاء	rhesus monkey	قرود هندي صغير الذيل

## (S)

safety evaluation	تقييم الأمان	safety factor	عامل الأمان
safety margin	حد الأمان	salivary gland	الغدة اللعابية
salivation	الريقه (للعاب)	sclerosis	تصلب الأنسجه
scoliosis	الجنف (الزور)	screening	فحص جماعي (لحتميات للتمييزو المدة
secretion	افراز	selective absorption	الامتصاص الاختياري
secure toxic level	حد السمية الأمان	selective toxicity	سمية لاختيابة (متخصصة)
sensitivity	حساسيه	sensitization	استحساس
serous	مصلى القوام	serum	مصل
shape	شكل	side-effect	تأثير جانبي
short-term toxicity test	اختبار السمية على المدى القصير	single active ingredient	ماده فعله مفردة
significant difference	اختلاف معنوي	sit of action	مكان التأثير
sinuses	جيوب	skeletal muscle	عضله هيكلية
size	حجم	skin irritation	هياج الجلد
skin	الجلد	small intestine	المعى الأوسط
slow action	فعل بطى	solubility	الذوبان
smooth muscle	عضله ناعمة(لمساة)	solution	محلول
solubilization	الذوبانية	somatic nervous system	الجهاز العصبى البدنى
solvent	مذيب	specific activity	النشاط المتخصص
species difference	اختلاف الأنواع	specified poisonous substance	ماده ذات سمية متخصصة
species antagonist	مضاد متخصص	spleen	الطحال
sphincter	العصاة العضلية	spontaneous revertant	ارتداد لمطى
spinal cord	الحبل الشوكى	standard substance	ماده قياسية
splenitis	التهاب الطحال	stasis	الركود الدموى أو المعوى
sputum	بصاق	stimulation	تنبيه(تحفيز)
stability	ثبات	stomach poison	سم معوى
starvation	تجويع(الجوع)	stripping=extracting operation	عملية الاستخلاص
steric hindrance	اعاقه تأثيرية(فراجه)	structure-selective toxicity	السمية الاختياريه وعلاقتها بالتركيب الجوى
stomach	معدة	sub-chronic toxicity	سميه تحت مزمنه
strain	مئله	substrate	مادة تفاعل
stroma	المدى (تسج ضام)	surface tension	الجنب السطحي
sub-acute toxicity	سميه تحت حاده	surviving animal	حيوان حى
subcutaneous injection(s.c.)	حقن تحت الجلد	swelling	انتفاخ
surface active agent	ماده ذات نشاط سطحي	syndrome	الترامن (ظهور اعراض مرضيه فى اى وقت)
survival time	فترة لبقاء	synergist	ماده منشطه
susceptibility	الحساسيه	systemic insecticide	مبيد حشرى جهازى
synapse	اتصال		
synergism	تنشيط		
systemic action	الفعل للجهازى		
systemic effect	التأثير الجهازى		



## (T)

target organ	هدف	tolerance level	مستوى التحمل
temporary acceptable	الحد اليومي المؤقت	tonic and clonic convulsion	تشنجات تونيرية وارتجالية
temporary action	الفعل اليومي	tonus	توتر
teraogenic	سامة محدثة للتشوهات الخلقية	toxicant	سم
teraogenicity	ظاهرة التشوهات الخلقية ( المسببة )	toxic dose	جرعة سامة
terminal body weight	وزن الجسم النهائي	toxic group	مجموعة سامة
terminal residue	كمية المخلفات النهائية	toxicity	السمية
test substance	مادة اختبار	toxicology	علم دراسة السموم
therapeutical	علاجي ( دوائي )	toxic symptom	أعراض التسمم
therapeutic effect	تأثير علاجي	toxin	سم ( توكسين )
thrombocyte	خلية التجلط	toxoid	توكسيد ( سم قوي )
thrombosis	تجلط	transduction	الانتقال للمعوص
thymus	الغدة الصعترية الصماء ( التيموسية )	transformation	تحول
thyroid	درقي	transport	ينقل
thyroid gland	الغدة الدرقية	tremor	ارتعاش ( ارتجاف )
time-mortality curve	منحنى العلاقة بين الموت والوقت	tumor	ورم
tolerance	التحمل		
tolerance of pesticide residue	تحمل مخلفات المبيدات		

## (U)

ulcer	قرحة	unintentional residue	مخلفات عرصة
ulcerous perforation	قرحة ثاقبة	untoward effect	تأثير معاكس
ultraviolet light	الاشعة فوق البنفسجية	urobilinogen	مكون الصفراويين
ultimate carcinogen	المسبب النهائي للسرطان		

## (V)

vacuolation	تجويف ( تكوين فجوات )	vena cava	الوريد الأجوف
vegetative nervous system	جهاز عصبي لا إرادي	vesicle	حبيصة
vein	وريد	vital reaction	تفاعل حيوي
visual cortex	قشرة بصرية	volatility	تطاير
		vorn.ting	تقرؤ

## (W)

warm-blood animal	حيوان من ذوات الدم الحار	wettability	القطابية للبال
water pollutant pesticide	مبيد ملوث للماء	wetting agent	مادة مبللة
water pollution	تلوث الماء	white blood cell	كروية دموية بيضاء
		white matter	المادة البيضاء

## (Z)

zero tolerance	صفر الامان
----------------	------------

## المراجع



## المراجع العربية

الملوثات البيئية و السموم      دار الفجر للنشر والتوزيع  
الديناميكية و إستجابة الجهاز الهضمي لها  
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي

ديناميكية السموم والملوثات البيئية      دار الفجر للنشر والتوزيع  
و إستجابة الجهاز التنفسي والدوري لها  
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي



## REFERENCES

- Brown, Vernon K.(1988) Acute and Sub acute Toxicology.  
Edward Arnold, London, v+125 Pages.
- Burck, K.T.Liu and J.W. Larrick.(1988):Oncogenes, an  
Introduction to the Concept of Carcinogenes.  
Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Casarett and Doull's ( 1996 ): Toxicology : The Basic Science of  
Poisons,4<sup>th</sup> Edition Pergmon Press, New  
York XIII v+1033 pages
- Casida, J.E. (1963) Mode of Action of Carbamates.  
Ann Rev. Entomol, 8,39-58.
- Cohen, M.G. (Ed). (1986): Target Organ Toxicity Vol I  
and II CRC Press Inc. Boca Raton, Florida.
- Cooper, C.S. and P.L.Grover (Eds)1990: Chemical  
Carcinogenesis and Mutagenesis (Vols I &  
II).Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.
- Cremlyn ,R.( 1979) : Pesticides ,Preparation , and Mode of  
Action . John Wiely and Sons Chichester.  
New York Brisbane. Toronto
- Du Bois, K.P. and Geiling, E.M.K (1959) Text book of  
Toxicology. Oxford University Press, Oxford,  
302 PP.
- Doll,R. and R. Peto.(1981): The causes of cancer.  
Oxford University Press, New York.

- Edwards, C.A.(1973) Persistent Pesticides in the Environment, CBC Press. London, 170 PP.**
- Fest C. and Schmidt ,K.J. (1973) : The Chemistry of Organophosphorus Pesticides , Reactivity , Synthesis , Mode of Action ,Toxicology Springer-Verlag New York Heidelberg Berlin.**
- Pathology Glaister, J.R. (1986): Principles of Toxicological Taylor and Francis London/Philadelphia.**
- Haley, T.J. and W.O. Berndt (Eds). (1987): Handbook of Toxicology. Hemisphere, Washington, D.C.**
- Hammett, L.P. (1970): Physical Organic Chemistry, Mc Graw-Hill, New York.**
- Hansch, C. and A.Leo. (1979): Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. Wiley, New York.**
- Hathcock, J.N.(1982) Nutritional toxicology. Academic Press, New York.**
- Halery, T.J. and Berndt, W.O. (1987) Handbook of Toxicology.Hemisphere Publishing Cororation ,Washington,157 pp .**
- Haque, R. and Freed, V. (1975) Environment dynamics of pesticides. Plenum press, New York and London,365pp.**
- Hayes, W.S. (1975) Toxicology of pesticides, Williams & Wilkins Company, 573 pp.**



- Hayes, A.W. (1989) principles and methods of toxicology, 2nd Ed. Raven press, New York.
- Hayes, J.D., pickett, C.B. and Mantle, T.J. (1990) Glutathione- S-Transferase and Drug Resistance, Taylor and Francis, London.
- Heath, D.F. (1961) Organophosphorus poisons . Anticholinesterases and Related Compounds. Pergmon press Oxford, 403 pp.
- Hodgson, E. and Levi, P.E. (1987) A Text book of modern toxicology. Elsevier Science Publishers, New York.
- Hodgson, E. and Levi, P.E (1994) Introduction to biochemical toxicology. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.
- Kato, R., Estabrook, R.W. and Cayen, M.N. (1989) Xenobiotic metabolism And Disposition. Taylor and Francis, London.
- Keith Snell and B. Mullock(1987): Biochemical toxicology: a practical approach IRL Press Limited, Oxford England, xv+ 286 pages.
- Kenneth A. Hassall (1987): The Chemistry Of Pesticides Their Metabolism , Mode of Action and Uses in Crop Protection English Language Book Society / Macmillan
- Loomis, T.A. (1974) Essentials of Toxicology. 2nd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia.

- Matsumura, F. (1975): Toxicology of Insecticides.**  
Plenum Press, New York, 615 pp.
- Matteis, F. and E.A. Lock (Eds).(1987): Selectivity and molecular mechanisms of toxicology.** The Mac Millan Press Ltd, Hampshire and London.
- Matthews, John C.(1993): Fundamentals of receptor, enzyme and transport Kinetics.** CRC Press, Boce Raton, 167 pages.
- Moriarty, F. (1998): Ecotoxicology: the study of Pollutants in ecosystems, 2 nd Edition.** Academic Press, London, 289 Pages.
- Negherbon, W.O. (1959) Hand book of Toxicology.** VOL III. Insecticides, Saunders, Philadelphia, pennsy Lvania, 854 pp.
- O'Brien R.D. (1960) Toxic Phosphorus esters.,** Academic Press, New york, 434 pp.
- O'Brien R.D. (1967) Insecticides action and Metabolism.** Academic Press, New York and London.
- O'Brien (1970) Biochemical Toxicology of Insecticides.** Academic Press, New York.
- Ramade, F. translated by L.J.M. Hodgson.(1987): Ecotoxicology.** John Wiley & Sons, London, x+ 262 Pages.
- Richardson, M. (Ed). (1986): Toxic Hazard Assessment of Chemicals.** Royal Society of Chemistry , London.

- Roger Eckert and David Randall (1983) Animal Physiology , Mechanisms and Adaptations W.H.Freeman and Company ,San Francisco**
- Shepard, H.H (1951) the Chemistry and action of Insecticides, Mc Grawhill Co., Inc . New York,Toronto,London.**
- Stewart, C.P and Stolman. A (1960) Toxicology Mechanisms and analytical methods. Academic Press, New York**
- Timbrel, J A Introduction to toxicology 1989 Taylor & Francisc, London/Washington**
- Wayne G.Landis and Ming-Ho Yu (1995) Introduction to Environmental Toxicology. Lewis Publishers, CRC Press. 328PP.**
- Williams, R.T. (1959) Detoxication Mechanisms. Wily. New York, 796 PP.**
- Wilkinson, C.F. (1976) Insecticide Biochemistry and Physiology. Plenum Press, New York.**









# هذا الكتاب

غدت مشكلة التلوث البيئي اليوم من  
أخطر المشاكل الملحة ليست فقط على مستوى  
دول العالم الثالث فحسب ولكن على مستوى العالم  
أجمع فالتلوث البيئي لا يعترف بأى حدود فأضحى  
بتغلغله خلال مكونات النظام البيئي أمراً ملحاً يتعايش  
معه الإنسان رغماً عنه حتى أصبح الإنسان لاجئاً بيئته فلم  
يجابه البشر حتى الآن خطراً بهذه الضخامة والانتشار  
والتشابك الناتج عن تضافر عوامل متعددة كل منها أصبح كافى  
لوجود معضلات مستعصية الحل والتي تعنى مجتمعة أن الآلام  
الإنسانية سوف تزداد لحد مخيف فى المستقبل القريب.  
والله ولى التوفيق،،،

الناشر

عبد الحى أحمد فؤاد

صدر أيضاً للناسر

- \* الملوثات البيئية والسموم الديناميكية واستجابة الجهاز الهضمى لها د. فة
- \* ديناميكية السموم والملوثات البيئية واستجابة الجهاز التنفسى والدورى لها د. فة
- \* الملوثات الكيميائية للبيئة د. ج
- \* التلوث وحماية البيئة.. قضايا البيئة من منظور إسلامى د. م

دار الفجر للنشر والتوزيع

٤ شارع هاشم الأشقر. النزهة الجديدة. القاهرة - تليفون ٢٩٤٤١١٩ فاكس ٢٩٤٤٠٩٤

Bibliotheca Alexandrina



0624575



I.S.B.N

977- 5499- 55- 0